Lucrarea face parte din colecția de
Tratate medicale românești.

Coordonatorii colecției:
Prof. dr. **Dan GEORGESCU**
Prof. dr. **Cornel DRAGOMIRESCU**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Tratat de gastroenterologie / coord.: prof. dr. Mircea Grigorescu, - București: Național, 2001,
2 vol. cm. (Tratate medicale; 1)
ISBN 973-8194-52-0
Vol. I. - 2001, -p, Bibliogr. - ISBN 973-8194-53-9
I. Grigorescu, Mircea (coord.)
616.3

© Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Această carte nu poate fi reprodusă parțial sau total, prin fotocopiere, înregistrare sau prin orice alt mijloc, fără permisiunea în scris a Editurii Medicale NAȚIONALE.

Director general: Dan Chiriac
Redactor-șef: Violeta Borzea
Redactori carte: Cătălina Hîrceag
Ioana Cucu
Viorel Ionescu
Coperta: Eliana Ionescu
Tehnoredactare: Gabriel Ionescu
Magda Bruj
Banu Gheorghe

ISBN 973-8194-52-0

Tratate medicale

Tratat de Gastroenterologie

volumul I

MIRCEA GRIGORESCU

Editura Medicală Națională
2001

COLECTIVUL DE AUTORI

ACALOVSCHI MONICA	profesor, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
ACHIMAŞ ANDREI	profesor, Catedra de Informatică Medicală, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
ANDERCOU AUREL	profesor, Clinica Chirurgie II, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
ANDREICA VASILE	conferenţiar, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
BADEA RADU	profesor, Catedra de Imagistică, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
BĂŢAGĂ SIMONA	şef de lucrări, Clinica Medicală I, UMF Tg. Mureş
BREZEAN IULIAN	asistent universitar, Clinica Chirurgie I. Juvara, UMF Carol Davila, Bucureşti
CARAMAN LUANA	asistent universitar, Clinica Medicală I, Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius, Constanţa
CAZACU MIRCEA	profesor, Clinica Chirurgie IV, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
CÂRSTINA DUMITRU	Clinica Boli Infecţioase, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
CHIRA CONSTANTIN	medic primar, şef de secţie Gastroenterologie Hepatologie, Spitalul Prof. Dr. Dimitrie Gerota, Bucureşti.
CIUREA SILVIU	şef de lucrări, Clinica Chirurgie Generală II, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, Bucureşti
COTUL SABIN	medic primar medicină nucleară, Clinica Medicală III, Cluj-Napoca.
CRISTEA VICTOR	conferenţiar, Catedra Imunopatologie, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
DEAC MIRCEA	profesor, Clinica Medicală, Facultatea de Medicină Victor Papilian, Universitatea Lucian Blaga, Sibiu
DEJICA DORU	profesor, Catedra Imunopatologie, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
DICULESCU MIRCEA	conferenţiar, Clinica de Gastroenterologie, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, Bucureşti
DRAGOMIRESCU CORNELIU	profesor, Clinica Chirurgie, Spitalul Sf. Ioan, UMF Carol Davila, Bucureşti
DRĂGHICI ANTON	profesor, Clinica Medicală IV, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
DRUG VASILE	şef de lucrări, Clinica Medicală II, Spitalul Sf. Spiridon, UMF Gr.T. Popa, Iaşi
DUCA SERGIU	profesor, Clinica Chirurgie III, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
DUMITRAŞCU DAN LUCIAN	şef de lucrări, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
DUMITRAŞCU DIANA	şef de lucrări, Catedra Imunopatologie, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
FODOR IULIU	şef de lucrări, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
FUNARIU GHEORGHE	profesor, Clinica Chirurgie I, UMF Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca
GHEORGHE CRISTIAN	şef de lucrări, Clinica de Gastroenterologie, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, Bucureşti.

GHEORGHE LILIANA SIMONA	asistent universitar, Clinica de Gastroenterologie, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, București
GHIDRAI OLIMPIA	profesor, Clinica Medicală V, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
GEORGESCU MARIUS	profesor, Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean, UMF Craiova
GRĂNESCU SERGIU	șef de lucrări, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
GRIGORESCU MIRCEA	profesor, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
GRIGORESCU MIRCEA DAN	preparator universitar, Catedra Genetică, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
GRIGORESCU-SIDO FRANCISC	profesor, Catedra Anatomie,UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
GRIGORESCU-SIDO PAULA	profesor, Clinica Pediatrie I, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
IANCU CORNEL	medic primar chirurg, Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca
IOBAGIU SILVIU	asistent universitar, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
IORDACHE NICOLAE	conferențiar, Clinica Chirurgie, Spitalul Sf. Ioan, UMF Carol Davila, București
JUNIE PLĂIAN MONICA	conferențiar, Catedra Microbiologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
LENCU MONICA	conferențiar, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
LIȚESCU MIRCEA	șef de lucrări, medic primar chirurg, Clinica Chirurgie, Spitalul Sf. Ioan, UMF Carol Davila, București
MARIN MONICA	medic primar interne, Clinica Medicală III, Cluj-Napoca
MIRCEA PETRU ADRIAN	profesor, Clinica Medicală I, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
MUREȘAN IOAN	șef de lucrări, Catedra Radiologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
MUȘAT CRISTEA	medic specialist chirurgie, Clinica Chirurgie II, Spitalul Militar Central, București
OLTEANU DAN	profesor, Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Universitar, UMF Carol Davila, București
OPREA PAUL	asistent universitar, Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic Militar Central, București
PĂRĂIAN IOAN	conferențiar, Clinica Chirurgie III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
PETRICĂ ADRIANA	asistent universitar, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
PETROV LIUBOMIR	profesor, Clinica Hematologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
PLEȘCA-MANEA LUMINIȚA	profesor, Catedra Fiziopatologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
POP FLORINEL	șef de lucrări, Catedra Morfopatologie, UMF Carol Davila, București
POPESCU IRINEL	profesor, Clinica Chirurgie Generală II, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, București
PORR PAUL JURGEN	medic primar interne, Clinica Medicală III, Cluj-Napoca
POSPAI DAN	Serviciul de Hepato-Gastroenterologie, Spitalul Universitar Bichat-Claude Bernard, Paris.
RADU CORNELIU	profesor, Clinica Chirurgie I. Juvara, Spitalul Clinic Dr. I. Cantacuzino, UMF Carol Davila, București
SBURLAN ALINA	preparator universitar, Clinica Medicală I, Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius, Constanța.
SFRÂNGEU SILVIU	conferențiar, Catedra Radiologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
STANCIU CAROL	profesor, Clinica Medicală II, Spitalul Sf. Spiridon, UMF Gr.T. Popa, Iași

STAN MARIOARA	conferențiar, Clinica Medicală II, Spitalul Sf. Spiridon, UMF Gr.T. Popa, Iași
SZANTO PAULA	șef de lucrări, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
TACHE SIMONA	profesor, Catedra Fiziologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
TANȚĂU MARCEL	asistent universitar, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
TIMARU IOAN	medic primar chirurgie, șef de secție, Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic Militar Central, București
TOMULESCU VICTOR	medic primar chirurgie, Clinica Chirurgie Generală II, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, București
TRIFAN ANCA	asistent universitar, Clinica Medicală II, Spitalul Sf. Spiridon, UMF Gr.T. Popa, Iași
TURDEANU NICOLAE	profesor, Clinica Chirurgie V, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
VASILESCU CĂTĂLIN	șef de lucrări, Clinica Chirurgie Generală II, Institutul Clinic Fundeni, UMF Carol Davila, București
VĂLEAN SIMONA	șef de lucrări, Clinica Medicală I, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
VLAD LIVIU	conferențiar, Clinica Chirurgie III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca
VOINEA FLOREA	profesor, Clinica Medicală I, Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius, Constanța.
VOIOSU RADU	profesor, Clinica Medicală, Spitalul Clinic N.Gh. Lupu, UMF Carol Davila, București

CUPRINS

PREFAȚĂ 13

SINDROAME DIGESTIVE

Anorexia și slăbirea (Monica Lencu) 17
Greața și vărsăturile (Monica Marin) 25
Sindroamele gazoase (Paula Szanto) 36
Durerea abdominală (Simona Vălean) 46
Dispepsia organică (Dan Olteanu) 64
Dispepsia funcțională (Dan Lucian Dumitrașcu) 71
Sindromul esofagian (Marius Georgescu) 93
Sindromul diareic (Mircea Grigorescu) 101
Sindromul de malabsorbție (Mircea Grigorescu) 123
Constipația (Monica Acalovschi) 134
Hemoragia digestivă superioară (Anton Drăghici) 144
Hemoragia digestivă inferioară (Dorel Sâmpelean) 158
Hemoragia digestivă ocultă (Dorel Sâmpelean) 168
Ocluzia intestinală (Liviu Vlad) 170

ESOFAGUL

Anatomia esofagului (Anca Trifan, Carol Stanciu) 193
Fiziologia esofagului (Anca Trifan, Carol Stanciu) 197
Explorarea afecțiunilor esofagiene (Vasile Drug) 201
Malformațiile esofagiene (Carol Stanciu) 210
Tulburările motorii esofagiene (Anca Trifan, Carol Stanciu) 213
Boala de reflux gastroesofagian (Carol Stanciu, Sergiu Duca) 238
Esofagul Barrett (Carol Stanciu) 260
Stenozele esofagiene benigne (Anca Trifan, Carol Stanciu) 269
Esofagita acută postcaustică (Carol Stanciu) 273
Hernia hiatală (Carol Stanciu) 279
Diverticulii esofagieni (Carol Stanciu) 283
Infecțiile esofagiene (Carol Stanciu) 288
Corpi străini intraesofagieni (Carol Stanciu) 296
Tumorile esofagiene benigne (Carol Stanciu) 299
Tumorile esofagiene maligne (Carol Stanciu) 303
Alte afecțiuni esofagiene (Carol Stanciu) 322

STOMACUL ȘI DUODENUL

Ontogeneza și anatomia stomacului și duodenului (Liviu Vlad) 331
Anomalii de dezvoltare a stomacului și duodenului (Liviu Vlad) 340

Fiziologia stomacului 348
Secreția gastrică (Vasile Andreica) 348
Motilitatea gastrică (Dan Lucian Dumitrașcu) 357
Mijloace de explorare 361
Explorarea secreției gastrice (Vasile Andreica) 361
Explorarea motilității gastrice (Dan Lucian Dumitrașcu) 365
Gastritele (Vasile Andreica) 369
Duodenitele (Anton Drăghici, Simona Bățagă) 395
Ulcerul gastric și duodenal (Dan Pospai) 404
Complicațiile ulcerului gastroduodenal (Nicolae Turdeanu) 441
Tratamentul chirurgical al ulcerului gastroduodenal (Nicolae Turdeanu) 454
Tumorile gastrice 459
Cancerul gastric (Constantin Chira, Florinel Pop, Ioan Timaru) 459
Limfoamele maligne gastrice (Liubomir Petrov) 493
Alte tumori gastrice (Anton Drăghici) 498
Patologia stomacului operat (Florea Voinea, Luana Caraman, Alina Sburlan) 503
Alte boli ale stomacului (Mircea Cazacu) 524
Corpii străini și bezoarii gastrici 524
Volvulusul gastric 528
Ruptura stomacului 531

INTESTINUL SUBȚIRE

Ontogeneza și anatomia intestinului subțire (Francisc Grigorescu Sido) 537
Anomalii de dezvoltare a intestinului subțire (Liviu Vlad) 544
Fiziologia intestinală 550
Digestia și absorbția (Simona Tache) 550
Motilitatea intestinală (Dan Lucian Dumitrașcu) 571
Flora bacteriană intestinală (Mircea Grigorescu) 577
Sistemul imun al mucoasei gastrointestinale (Doru Dejica) 586
Hormonii gastrointestinali (Simona Tache) 592
Sistemul nervos enteric (Dan Lucian Dumitrașcu) 605
Axa creier-intestin (Dan Lucian Dumitrașcu) 610
Metode de explorare în bolile intestinale 615
Explorări funcționale digestive (Mircea Grigorescu) 615
Explorarea motilității intestinale (Dan Lucian Dumitrașcu) 623
Explorări bacteriologice (Mircea Grigorescu) 629
Explorări parazitologice, micologice și virusologice
(Monica Junie Plăian) 634
Biopsia intestinală (Mircea Grigorescu) 639
Exsudația proteinică intestinală (Monica Acalovschi) 645
Enteropatia glutenică (Mircea Grigorescu) 649
Carența dizaharidazică (Mircea Deac) 674
Malabsorbții ereditare selective (Mircea Grigorescu, Mircea Dan Grigorescu) 683
Alergia alimentară (Diana Dumitrașcu) 699
Gastroenterita eozinofilică (Diana Dumitrașcu) 715
Infecțiile intestinului subțire (Dumitru Cârstina, Cristian Marcu) 718

Boli intestinale cronice de cauză infecțioasă 738
Sprue tropical (Mircea Diculescu) 738
Boala Whipple (Diana Dumitrașcu) 744
Tuberculoza intestinală (Paul Jurgen Porr) 748
Histoplasmoza (Paul Jurgen Porr) 752
Diverticulii intestinului subțire (Petru Adrian Mircea) 755
Tumorile intestinului subțire (Radu Străin) 763
Limfoame maligne nonhodgkiniene primare intestinale (Liubomir Petrov) 776
Limfangiectazia intestinală (Monica Acalovschi) 783
Ulcerele intestinului subțire (Mircea Diculescu) 786
Patologia iatrogenă a intestinului subțire (Mircea Grigorescu) 794
Sindromul intestinului subțire contaminat (Mircea Grigorescu) 801
Sindromul intestinului subțire scurt (Mircea Grigorescu, Adriana Petrică) 810

PREFAȚĂ

Apariția într-o succesiune rapidă, începând cu anul 1996, a mai multor materiale de sinteză în gastroenterologie, indică fără îndoială potențialul școlii românești de a produce informație de calitate în acest domeniu.

Totuși, în ciuda eforturilor făcute de coordonatori de a reflecta, pe cât posibil, experiența și cunoștințele altor instituții din țară, materialele apărute până în prezent au ilustrat, mai curând, concepțiile centrelor coordonatoare.

Oferta generoasă făcută de Editura Național la sugestia și sub patronajul prof. dr. Dan Georgescu, de a iniția o colecție de „Tratate de medicină", ne dă astăzi posibilitatea de a pune la dispoziția cititorilor primul tratat de gastroenterologie din literatura românească, rezultat din colaborarea tuturor centrelor universitare cu preocupări majore în gastroenterologie.

Apariția acestei cărți nu este justificată numai prin necesitatea existenței unui material unitar ca mod de prezentare și concepție, dar, în principal, prin progresele importate pe care gastroenterologia nu a încetat să le facă, atât la nivel conceptual, cât și practic. Achizițiile geneticii, biologiei moleculare și imunologiei și-au pus amprenta asupra practicii gastroenterologiei moderne și au dus la individualizarea unor noi cadre nosologice, la introducerea unor noi mijloace diagnostice și posibilități terapeutice. În același timp, tehnologia modernă a pus la dispoziția gastroenterologiei mijloace de investigație și de tratament de înaltă performanță.

Practicarea gastroenterologiei presupune cunoștințe temeinice de ordin fundamental și abilități tehnice, care să garanteze o formare complexă, la un nivel performant. În acest sens operează și programele noi de rezidențiat în gastroenterologie, ca și exigențele educației medicale continue, vizând reactualizarea constantă a cunoștințelor, creșterea competenței și a competitivității.

Înscriindu-se în aceste deziderate, lucrarea de față are intenția de a pune la îndemâna cititorilor: studenți, rezidenți, interniști, specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurgi, un material informativ și formativ adus în actualitate.

Pentru prima dată ne-am bucurat de colaborarea unor personalități marcante în domeniul chirurgiei gastroenterologice, care au dat un plus de valoare lucrării.

Cartea conține unele capitole noi: explorarea imunologică în gastroenterologie, laparoscopia diagnostică și terapeutică, gastroenterologia bazată pe evidențe.

Din rațiuni de organizare a materialului, explorările radiologice și imagistice au fost grupate într-un capitol separat. Cu excepția capitolelor destinate patologiei esofagiene, cancerului gastric, bolilor inflamatoare intestinale, cancerului colo-rectal, polipozelor și angiografiei mezenterice, toate imaginile radiologice și cele ale explorărilor imagistice aparțin Clinicii Medicale III din Cluj: radiologie (dr. Sergiu Grănescu și dr. Ofelia Anton), endoscopie (dr. Marcel Tanțău), ultrasonografie (prof. dr. Radu Badea, doctorand Horațiu Branda). Imaginile care ilustrează substratul histologic (cu excepția bolilor inflamatoare intestinale) aparțin laboratorului de morfopatologie al Clinicii Medicale III (dr. Dana Dumitra și dr. Teodor Zaharie).

În munca de secretariat am beneficiat de ajutorul dr. Dana Damian și dr. Adi-Maria Sas. Menționez contribuția deosebită pe care dr. Corina Radu a avut-o în asamblarea materialului și tehnoredactare.

În numele autorilor, exprim întreaga recunoștință față de Editura Național pentru receptivitate și înaltul său profesionalism.

Prof. dr. Mircea Grigorescu

I

SINDROAMELE DIGESTIVE

ANOREXIA ȘI SLĂBIREA

Monica Lencu

Anorexia

Anorexia este o manifestare clinică ce constă în pierderea poftei de mâncare (apetitul) și, de cele mai multe ori, și a senzației de foame. Etimologic, termenul derivă de la cuvântul grecesc *anorexis* (*an* – fără și *orexis* – apetit). Nu este specifică bolilor digestive, este condiționată de numeroși factori și mai rar apare ca simptom unic. Prin definiție, anorexia nu este similară cu *reducerea voluntară* a aportului alimentar – fie în scopul slăbirii, fie de teama unor manifestări clinice ulterioare, îndeosebi durere sau disconfort abdominal (sitofobie), sau din cauza unor tulburări de deglutiție ori masticație – nici cu cea *involuntară* prin infirmitate, pauperitate. Se impune diferențierea anorexiei de *sațietatea precoce* (cu care se poate asocia) din afecțiuni digestive – îndeosebi funcționale, dar și organice: gastrite, cancer gastric – de *afamie* (dispariția senzației de foame, dar cu apetitul păstrat) și de *parorexie* din unele psihopatii (apetit pervertit prin consumul unor compuși ce nu fac parte din alimentație).

Etiologie

Cauzele anorexiei sunt numeroase și eterogene. Poate să se dezvolte în condiții fiziologice, precum sarcina, în numeroase afecțiuni acute sau cronice, organice sau funcționale, după consum de medicamente etc. (tabelul I).

Tabelul I

Cauzele anorexiei

Fiziologice:	sarcină	
Idiopatice:	anorexie nervoasă	
Boli psihice:	depresii	
	psihoze	
Toxice și medicamente:		
	a. medicamente: amfetamine, digitala, antihipertensive, analgezice, narcotice, citostatice	
	b. toxice exogene:	fumat
		alcool
		toxice industriale
	c. toxice endogene:	uremie
		insuficiență hepatică
		toxemie intestinală

Infecții acute și cronice	
Boli digestive:	gastrite
	ulcer
	dispepsii funcționale
	constipație
	hepatite cronice
	ciroze hepatice
	pancreatită cronică
Cancer primitiv sau metastatic cu diferite localizări	
Boli metabolice:	diabet zaharat cu acidocetoză
Boli endocrine:	hipopituitarism
	insuficiență corticosuprarenală
	hipotiroidism
	hiperparatiroidism
Afecțiuni hematologice:	leucoze
	anemii
	sindroame mieloproliferative
Boli de sistem:	sclerodermie
	lupus eritematos sistemic
	dermatomiozită postiradiere
Alte cauze:	deshidratare
	inaniție prelungită

Anorexia nervoasă reprezintă un cadru nosologic aparte. Deși face parte din sindroamele psihopatologice, întrucât condiționarea și întreținerea bolii sunt multifactoriale, aceasta a fost inclusă între formele idiopatice.

Fiziopatologie

Foamea, saţietatea şi apetitul sunt fenomene elementare fiziologice care dispar în anorexie. *Foamea* apare ca o necesitate obiectivă, semnalând diminuarea necesarului energetic al organismului. *Apetitul,* sau dorința de a mânca, nu este identic cu foamea – acestea sunt fenomene distincte; nu se corelează întotdeauna cu necesitățile fiziologice, fiind influențat de numeroși stimuli externi: caracteristicile organoleptice ale alimentelor – gust, miros, aspect –, de locul și contextul luării prizei alimentare, de tipul alimentului. *Saţietatea* este opusă foamei.

Mecanismele de reglare

Sunt deosebit de complexe și nu pe deplin elucidate. Sunt realizate de sistemul nervos, tractul gastrointestinal și pe cale umorală (metabolică și endocrină), fiind grupate în două sisteme: central și periferic (1,2,3,4).

Sistemul central de reglare – hipotalamusului îi revine rolul de reglator esențial, prin nucleii laterali, ca centru al foamei – *„feeding center"* – și ventromediali, ca centru al saţietății – *„satiety center"* –, inhibitor al primului. Centrul foamei controlează cantitatea de hrană ingerată și stimulează centrii inferiori. În sistemul nervos s-au mai identificat și alte zone, în strânsă conexiune cu hipotalamusul, care reglează îndeosebi apetitul. Așa sunt: amigdala și câteva arii corticale ale sistemului limbic. Hipotalamusul primește de la cortex stimuli, informații referitoare la aspectul alimentelor, al mediului înconjurător, impulsuri conștiente și reflex condiționate (ce stau la baza apetitului); de la tractul gastrointestinal hipotalamusul primește informații privind distensia sau golirea stomacului și a intestinului și despre secreția gastrică. Informațiile sosesc prin intermediul sistemelor neuroendocrine și metabolice (elemente feed-back). De fapt, reglarea apetitului nu se realizează prin centrele anatomice hipotalamice *per se*, ci pe căi neurofarmacologice (6).

Neuropeptidele cu rol stimulator sau inhibitor al centrului foamei sunt: norepinefrina – prin intermediul receptorilor α_2 adrenergici stimulează apetitul; serotonina – prin receptorii dopaminergici are acțiune opusă; endorfinele, prin receptorii opioizi kapa, stimulează foamea și determină creșterea cantității de alimente ingerate; naloxanul-like endogen, antagonist opioid, inhibă apetitul pe modelul experimental. Alte neuropeptide care probabil influențează apetitul sunt: calcitonina, anorectina, *corticotropin-releasing factor* (CRF), bombesina, *thyrotropin-releasing factor* (TRF), neurotensina, acidul gama-aminobutiric (GABA). Eliberarea neurotransmițătorilor este stimulată de factorii nutritivi „appetostats" care controlează centrii foamei și ai saţietății. Sunt enunțate trei tipuri de substanțe nutritive ce intervin în reglarea aportului alimentar prin feed-back negativ: glucoza (teoria glucostatică – creșterea glicemiei și a rezervelor de glucoză din organism limitează alimentarea prin creșterea gradului de saţietate), aminoacizii (teoria aminostatică – creșterea concentrației sangvine a aminoacizilor reduce aportul alimentar) și produși ai metabolismului lipidic (teoria lipostatică – aportul alimentar variază invers proporțional cu cantitatea de țesut adipos, a cărui abundență este direct condiționată de nivelul sangvin al acizilor grași liberi pe termen lung). Cele trei teorii sunt argumentate de numeroase dovezi. Totuși, multiple aspecte sunt încă imprecise și incerte. Se pare că cel mai important rol de *reglare a aportului alimentar pe termen lung* le revine produșilor metabolismului lipidic, ce controlează greutatea corporală, al cărui mecanism intim de control este necunoscut.

Sistemul periferic de reglare (7) – tractul gastrointestinal reprezintă un important sector de *reglare a comportamentului alimentar pe termen scurt.* Cavitatea bucală, sediul senzației gustative, al salivației și masticației, are efecte inhibitorii asupra centrului foamei din hipotalamus la câteva minute după trecerea prin acest sector a bolului alimentar. Distensia gastrică și intestinală realizată de alimente inhibă centrul foamei și induce saţietate. Transmiterea superioară a informației se face pe cale vagală și prin mecanism hormonal. Cercetările recente au demonstrat că mecanismul hormonal este independent de cel vagal, fenomen argumentat prin absența abolirii saţietății după vagotomie. Peptidele cu funcție de hormoni ce induc saţietatea *(satiety hormones)* și acționează prin mecanism feed-back sunt: gastrina, somatostatina, bombesina, colecistokinina (CCK), secretina, neurotensina, *gastric inhibitory peptide*, polipeptidele pancreatice, glucagonul. Un loc important îl ocupă CCK (2). Aceasta este reglatorul fiziologic al saţietății și se eliberează periferic în tractul gastrointestinal și, central, în sistemul nervos. După vagotomie, CCK, spre deosebire de alte peptide, își pierde proprietatea de inhibitor al saţietății. Ca urmare, se presupune că locul de acțiune a CCK îl constituie căile aferente vagale. Factorii nutritivi „appetostats" (glucoză, acizi grași, aminoacizi) fac să crească sau să scadă apetitul, fie în mod direct, acționând pe receptorii hipotalamici specifici, fie indirect, pe cale metabolică (4).

Toate aceste mecanisme sunt în realitate deosebit de complexe; ele nu sunt autonome, ci se intercondiționează reciproc, se interreglează și sunt controlate în mod conștient de cortex, definind comportamentul alimentar. În ultimul timp, tot mai multe cercetări demonstrează că dereglările comportamentului alimentar sunt induse de modificările centrale și periferice ale metabolismului neurotransmițătorilor ce controlează activitatea hipotalamo-hipofizară.

Consecinţele anorexiei sunt determinate de carența compușilor nutritivi (aminoacizi esențiali, lipide, glucide, oligoelemente, vitamine) și de instalarea unei balanțe energetice negative. Ulterior, se dezvoltă un sindrom de denutriție sever, cu multiple modificări metabolice, hormonale și diselectrolitice, care la rândul lor vor agrava utilizarea principiilor nutritive, prin modificările funcționale și organice multisistemice pe care le induc.

Răspunsul metabolico-hormonal la acest status îl reprezintă tendința de adaptare a organismului la diminuarea sau întreruperea aportului de produși nutritivi și calorii. Modificările metabolice se înregistrează din prima săptămână de starvație. Necesarul de glucoză este realizat prin stimularea gluconeogenezei în ficat (pe seama glicogenolizei) și în mușchi (pe seama proteolizei) (zilnic se pierd prin metabolizare 75 g proteine musculare). Dehidrogenarea acizilor grași este o altă sursă de energie. În consecință, se produce scăderea în greutate, care are loc prin diminuarea țesutului adipos și a masei musculare. După 2 săptămâni gluconeogeneza hepatică se diminuează și este preluată de gluconeogeneza renală, pe seama acizilor grași (8). Aceste perturbări metabolice adaptative sunt controlate de modificările hormonale: scăderea insulinei stimulează gluconeogeneza, lipoliza și proteoliza pe de o parte, și reduce preluarea aminoacizilor și glucozei de către mușchi și țesut adipos, pe de altă parte; creșterea glucagonului favorizează eliberarea aminoacizilor din mușchi și preluarea lor de către ficat, inhibă glicoliza, activează gluconeogeneza, stimulează oxidarea acizilor grași și sinteza corpilor cetonici; creșterea activității hormonului de creștere induce lipoliza și sinteza proteinică; hipercortisolemia favorizează preluarea și utilizarea aminoacizilor pentru gluconeogeneza din ficat, inhibând sinteza proteinică; inactivarea hormonilor tiroidieni (T3) explică reducerea ratei metabolismului energetic.

În starvația de lungă durată, de peste trei săptămâni, rata metabolismului intermediar este aproape „în platou", ceea ce reflectă o adaptare maximă a organismului la situația creată. Țesutul grăsos se diminuează progresiv, ca atare sursa principală de energie scade mult, catabolismul proteinelor musculare se accelerează, iar dimensiunea organelor și greutatea corporală înregistrează reduceri semnificative. Moartea survine la o scădere a greutății corporale cu peste 40%, depleție proteinică de 30-50% din proteinele corpului, reducerea grăsimilor din depozite cu peste 70-95%, indexul de masă corporală (IMC) devenind sub 13 la bărbat și sub 11 la femeie. Aceste aspecte se referă la

persoanele care inițial au avut greutate normală. Mecanismele responsabile de moartea prin starvație nu sunt pe deplin elucidate.

Consecințele bioumorale ale carenței alimentare sunt hipoproteinemia, cu modificări structurale ale proteinelor, hipoalbuminemia, scăderea presiunii coloidosmotice, hipoglicemia, hiperpotasemia, anemia hipocromă și microcitară, leucopenia, reducerea puterii fagocitare a neutrofilelor.

Organele foarte active metabolic, cu un consum energetic crescut, cum sunt mușchii, aparatul digestiv și organele limfoide, sunt primele care răspund nefavorabil la malnutriție, prin modificări structurale și funcționale. Rinichii și glandele endocrine sunt afectate mai târziu. Creierul și cordul rămân indemne un timp mai îndelungat.

Consecințele malnutriției asupra organelor digestive

Mucoasa gastrică devine atrofică, cu hipo- sau aclorhidrie. Intestinul subțire are peretele subțiat, mucoasa este atrofică, vilozitățile sunt reduse în dimensiuni, iar rata proliferării celulare este mult diminuată; deși motilitatea este redusă, ceea ce ar favoriza constipația, este frecventă diareea, prin populare bacteriană, parazitoze, intoleranță la dizaharide, deficit de enzime pancreatice, tulburări de digestie și absorbție a compușilor nutritivi. Ficatul este steatozic, iar producția de acizi biliari este diminuată. Pancreasul exocrin prezintă atrofie acinară, cu reducerea sintezei și a secreției de enzime, dilatări canalare (modificări reversibile), iar în timp se poate dezvolta pancreatita calcifiantă nutrițională.

Tablou clinic

Scăderea în greutate cu peste 20% din greutatea ideală este manifestarea clinică esențială. Gravitatea ei depinde de durata anorexiei, tipul de alimentație, etiologie, bolile asociate. Este ușoară când greutatea pacientului este de 80% din greutatea ideală, moderată – atunci când greutatea este de 80-65% – și severă, când aceasta este sub 65%. În primele două săptămâni reducerea greutății corporale se face rapid, apoi mai lent, dar progresiv. Este însoțită de astenie marcată și scădere a forței fizice și intelectuale. Țesutul musculoadipos este mult diminuat, uneori până la caşexie. Tegumentele sunt uscate, palide, pigmentate sau pelagroide. Părul este uscat, friabil. Edemele membrelor inferioare și anasarca apar în evoluția sindromului carențial paralel cu gravitatea hipoalbuminemiei și pot masca scăderea în greutate. Limba este roșie, depapilată, cu fisuri.

Tulburările endocrine sunt variate și uneori grave. Funcția gonadică este diminuată chiar înaintea scăderii marcate în greutate. Se înregistrează frecvent amenoree, diminuarea fertilității și a libidoului. Întârzierea virilizării la bărbații tineri se datorește tulburărilor din metabolismul hormonilor androgeni. Hipotiroidia, de regulă moderată, se dezvoltă pe măsura scăderii în greutate, fiind reversibilă odată cu renutriția pacientului.

Modificările gastrointestinale sunt funcționale și organice (9). Clinic, bolnavii prezintă sațietate precoce, senzație de plenitudine, vărsături, constipație sau diaree. Examenul baritat evidențiază reducerea evacuării gastrice și intestinale. Constipația cronică este secundară aportului alimentar redus și modificărilor funcționale (colon aton, dilatat, cu haustrații reduse). Diareea, întâlnită frecvent, este pluricondiționată (insuficiență enzimatică intestinală și pancreatică, disbioză intestinală, abuz de laxative confirmat prin determinarea fenolftaleinei din scaun și prezența de *melanosis coli).* Steatoreea impune diagnosticul diferențial dintre malabsorbția de origine intestinală și pancreatică. Hepatomegalia este secundară steatozei hepatice.

Manifestările cardiovasculare cuprind tulburări de ritm (bradicardie, tahicardie, extrasistole supraventriculare și ventriculare), hipotensiune arterială. Electrocardiograma înregistrează reducerea în amplitudine a undei QRS și modificări ale undei ST.

Susceptibilitatea la infecții este mult crescută. Apar frecvent pneumonii, tuberculoză, septicemie, infecții cutanate.

Alte manifestări clinice sunt inconstante: dureri osoase, parestezii ale extremităților, tulburări psihice (iritabilitate, insomnie, comportament bizar).

Diagnostic

Strategia diagnosticului în anorexie parcurge mai multe etape:

- diferențierea anorexiei de aportul alimentar redus autoimpus (sitofobie, intoleranțe alimentare);
- obținerea de informații privind durata, fenomenele asociate, condițiile de apariție și evoluția anorexiei;
- întocmirea unui bilanț privind consecințele clinice ale aportului alimentar redus;
- determinarea cauzei;
- consult psihologic;
- explorări de laborator privind consecințele anorexiei (anemie, leucopenie, trombocitopenie, creșterea gamaglutamiltranspeptidazei, a lactatdehidrogenazei, uneori a aminotransferazelor, colesterolului, reducerea proteinemiei, albuminemiei, glicemiei și complementemiei).

Anorexia nervoasă

Anorexia nervoasă sau mentală este un sindrom psihopatologic de etiologie variată, caracterizat prin limitarea autoimpusă, prevalentă, electivă și drastică a dietei, care duce la o pierdere marcată a greutății corporale, la dezechilibre hidroelectrolitice și malnutriție ce pot pune viața în pericol, mai ales când atitudinea față de alimentație denotă un comportament lucid și în fond delirant (10). Entitatea observată și descrisă de Richard Morton, în anul 1689, devine un cadru bine individualizat la sfârșitul secolului XIX, fiind denumită „anorexie isterică", „apepsie isterică", iar ulterior, anorexie mentală.

Ipoteze etiopatogenetice

Factorii implicați în apariția bolii sunt numeroși, unii controversați (boală organică, psihoză etc.). Ipotezele emise în ultimii ani și în general acceptate sunt: *teoria psihologică* – dezvoltare psihologică cu devieri, mai ales în perioada adolescenței, în mare parte fiind consecința unei educații greșite; *teoria patologică familială* – limitarea, înăbușirea personalității copilului de către familia aparent perfectă, dar în realitate exigentă și intolerantă, îndeosebi mama; este o formă de protest, mai ales a fetei, pentru a-și câștiga independența; identificarea bolii la gemeni monozigoți ar argumenta ipoteza asocierii unor anomalii genetice stresului familial favorizant; *teoria socioculturală* – ca urmare a influențelor externe, socioculturale, idealul adolescentei este constituția zveltă, gracilă, chiar cașectică, considerată ca indispensabilă frumuseții; *teoria disfuncției primare hipotalamice* – reprezintă o idee controversată; în anorexia nervoasă există importante disfuncții ale axului hipotalamo-hipofizo-gonadal, ale cărui mecanisme biochimice intime sunt necunoscute, astfel încât este imposibil să spunem dacă modificările hipotalamice sunt anterioare apariției bolii sau urmează stării de malnutriție (10).

Evaluându-se argumentele etiopatogeniei bolii, s-au identificat posibili factori predispozanți: vârsta adolescenței; sexul feminin; rasa albă; familii cu standard de viață mediu-înalt; devieri psihologice particulare, precum egocentrism, idei bizare, o viziune eronată asupra greutății corporale ideale, tendința spre perfecționism; modificări psihice: depresie, anxietate, tulburări de afectivitate; inabilitatea de a trăi independent de familie; greutatea mare la naștere și obezitatea în copilărie; complicații perinatale; tulburări neuroendocrine în perioada pubertății; predispoziție genetică: părinți cu boală afectivă, anorexie nervoasă, alcoolism; situații familiale conflictuale; părinți în vârstă, severi și cu personalitate puternică; climat stresant, conflictual (11).

Diagnostic

În lipsa unor teste specifice de diagnostic, s-au emis criterii considerate standard. Mai mulți ani s-a folosit setul de manifestări clinice conceput de Feighner și colab. (1972). Astăzi, acestora li se asociază criterii focalizate pe componentele psihologice ale bolii, elaborate de American Psychiatric Association, revizuite periodic (1994) (tabelul II).

Tabel II

Criterii de diagnosticare a anorexiei nervoase

Feighner și colab. (10)	DSM – IV*
1. Debut înainte de 25 de ani 2. Anorexie cu o scădere în greutate de cel puțin 25% din greutatea ideală 3. Modificarea comportamentului față de mâncare sau greutate fără a ține cont de foame, observații, amenințări 4. Absența unei afecțiuni care să explice scăderea în greutate 5. Absența unei afecțiuni psihice anterioare 6. Manifestarea a cel puțin două dintre afecțiunile enumerate mai jos: a. amenoree b. hirsutism de tipul lanugoului c. bradicardie (puls sub 60/min) d. perioade de hiperactivitate e. episoade de bulimie f. vărsături sau diaree provocate	1. Scădere în greutate cu cel puțin 15% față de cea ideală; refuzul de a menține greutatea peste valoarea minimă recomandată în funcție de vârstă și înălțime (IMC > 17,5) 2. Frica de creștere în greutate 3. Distorsionare în perceperea greutății, dimensiunii și formei corpului 4. Amenoree cel puțin de 3 luni Tipuri particulare: Tipul restrictiv: scade în greutate prin restricție alimentară și exerciții fizice; în cursul episodului anorectic sunt neobișnuite accesele bulimice și de evacuare rapidă a alimentelor. Subgrupul bulimic: scăderea în greutate se realizează prin vărsături, purgație, laxative; în mod obișnuit, pacientul mănâncă cu lăcomie și este preocupat de evacuarea rapidă a alimentelor

*DSM – IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Revised. American Psychiatric Association, 1994 (2, 11).

Tabloul clinic cuprinde şi alte manifestări clinice şi metabolice: ţesut musculo-adipos slab reprezentat, cu proeminenţe osoase, paloare, tegumente uscate, fanere friabile, hipotensiune arterială, bradicardie, puls mic, acrocianoză, constipaţie, toleranţă bună la efortul fizic (cel puţin o perioadă de timp), amenoree, modificări hormonale precum reducerea FSH, LH, somatomedinei sangvine şi a 17-hidroxisteroizilor urinari.

Diagnosticul diferenţial al anorexiei nervoase se impune cu boli cauzatoare de anorexie (boli endocrine, afecţiuni maligne, infecţii acute sau cronice, anorexii reacţionale episodice etc.), afecţiuni psihice, boli ale sistemului nervos central (leziuni hipotalamice).

Evoluţie – în general, evoluţia naturală este severă, mortalitatea fiind estimată la 4-22%. Factorii predictivi ai evoluţiei nefavorabile sunt: un fond psihologic cu trăsături obsesionale sau schizoide, debutul bolii la o vârstă mai înaintată, recăderi frecvente, relaţii conflictuale în familie şi cu persoanele din anturaj (12).

Tratamentul are două componente: dieta, cu suplimentare nutriţională corespunzătoare gradului de slăbire, şi psihoterapia. În strategia terapeutică trebuie incluse şedinţe de terapie comportamentală a anorecticului şi a familiei. Nu sunt necesare preparate medicamentoase. În cazul unor tulburări psihice se asociază antidepresive, carbonat de litiu sau clorpromazină (10).

Prognostic – pe termen scurt este bun. 75% dintre paciente ajung aproape de greutatea ideală. Prognosticul pe termen lung depinde de persistenţa factorilor nocivi psihosociali. Se impune continuarea psihoterapiei şi cu ajutorul persoanelor din anturaj, pentru realizarea relaţiilor sociale pozitive.

Sindromul de slăbire

Menţinerea constantă a greutăţii corporale se realizează prin echilibrul dintre aportul şi consumul de energie. În condiţii normale, dar condiţionată de alimentaţie, greutatea corporală poate înregistra fluctuaţii zilnice ce nu depăşesc 1,5% din greutatea corporală.

Reducerea greutăţii cu peste 5% (2-5 kg) este considerată anormală şi necesită o analiză clinică minuţioasă. Necesarul energetic total pe zi se calculează prin însumarea energiei utilizată în repaus, fără aport alimentar (rata metabolică bazală – RMB – sau rata metabolică de repaus – RMR), a energiei necesare îndeplinirii unor activităţi variate şi a termogenezei induse de alimente (TIA) (energia cheltuită timp de câteva ore pentru digestia, absorbţia, metabolizarea şi stocarea alimentelor ingerate). RMR reprezintă 2/3 din necesarul energetic total şi este influenţată de dimensiunea corpului (înălţime, greutate), vârsta şi sexul persoanei. În caz de boală este necesară o suplimentare energetică. *Slăbirea* sau *reducerea* din greutate este o manifestare clinică cu caracter de simptom, produsă de diminuarea capitalului energetic în raport cu necesităţile organismului.

Reglarea greutăţii corporale prin reglarea metabolismului energetic (aport, utilizare, stocare) este complexă. Rolul reglator esenţial îi revine hipotalamusului, prin cele două arii – nucleul lateral şi cel ventromedial. După recepţionarea stimulilor de la SNC şi tractul gastrointestinal, prin intermediul elementelor feed-back (neuroendocrine şi metabolice – glicemia, acizii graşi liberi, aminoacidemia etc.) hipotalamusul controlează pe *termen scurt* comportamentul alimentar, respectiv întreruperea sau continuarea prizelor alimentare, şi pe *termen lung* utilizarea sau stocarea energiei, deci greutatea corporală. Tendinţa de menţinere constantă a greutăţii corporale, cel puţin pentru o perioadă de timp – deşi aportul energetic, respectiv alimentar, poate fi variabil – s-a explicat prin conceptul *„set-point"*-ului (2,13). Acesta este un sistem reglator de energie, un model tip de referinţă pentru greutatea corporală, ce recepţionează stimulii de la hipotalamus şi, prin mecanism feed-back, realizează revenirea la valori constante a unor parametri care pot oscila în condiţii fiziologice. Deşi teoria *„set-point"*-ului rămâne doar o ipoteză, ea este de un enorm interes pentru răspunsul metabolic al organismului la supraalimentaţie, unde se crede că există o dereglare genetică a acestui *„pattern"*. Când aportul caloric este sub necesităţi sau pierderea este prea mare, se intensifică lipoliza şi proteoliza, iniţiind slăbirea. Reducerea greutăţii corporale nu are acelaşi mecanism pe toată durata aportului caloric redus. S-a constatat că, în condiţiile unei semistarvaţii (aportul caloric este jumătate din cel necesar), în primele 3 zile are loc o slăbire rapidă (aprox. 800 g/zi), din cauza pierderii apei (70% din greutatea pierdută) şi în mai mică măsură a grăsimilor şi proteinelor (25% şi respectiv 5% din greutatea pierdută). După 3 săptămâni (ziua 22-24), slăbirea este mai lentă şi redusă (170 g/zi) şi se realizează numai pe seama grăsimilor şi proteinelor (85% şi respectiv 15% din greutatea pierdută) (Brozek J şi colab. cit. Foster DW, 1987). Aspectele metabolice adapatative din cursul slăbirii au fost descrise la capitolul anorexie.

În prezenţa slăbirii se impun câteva întrebări:

Slăbirea este reală ? Persoanele care se cântăresc cu regularitate dau un răspuns corect. Deseori însă aprecierea pierderii în greutate are o importantă notă subiectivă, de supra- sau subestimare. În general, prima situaţie se constată în afecţiuni funcţionale însoţite de perturbări psihologice. Nerecunoaşterea de către pacient a scăderii în greutate, fie că este subclinică, fie că este severă (ex: în anorexia nervoasă), impune stabilirea ei cu ajutorul persoanelor din anturajul pacientului.

În ce interval de timp s-a produs slăbirea ? Piederea rapidă în greutate este însoţită de astenie marcată şi dezechilibre hidroelectrolitice. În timp, slăbirea, chiar importantă, se însoţeşte de mecanisme fiziologice adaptative. Ca urmare, până la instalarea sindromului pluricarenţial, pacienţii îşi păstrează nealterată capacitatea fizică şi intelectuală.

Slăbirea este intenţionată ? Răspunsul la întrebare poate fi dat de pacient sau de anturaj. Intenţia slăbirii de obicei este determinată de suprapondere sau apare în urma unor deviaţii psihologice sau afecţiuni psihice. Slăbirea se poate realiza prin dietă, exerciţii fizice, medicamente anorexigene, vărsături sau diaree provocate.

Care este gradul slăbirii ? Severitatea scăderii în greutate se apreciază prin parametri nespecifici, dar de mare valoare când interpretarea lor se face concomitent în context de slăbire. Mai importante sunt: măsurătorile antropometrice (pliul la nivelul tricepsului şi al regiunii subscapulare este un index al grăsimii corpului; circumferinţa braţului în partea mijlocie apreciază masa musculară), compararea greutăţii actuale a pacientului cu cea standard şi determinarea gradului de slăbire procentual (slăbirea este uşoară când pacientul are cel puţin 80% din greutatea ideală, moderată – 80-65% – şi severă – sub 65%), evaluarea funcţiei musculare pe diferite grupe de muşchi, inclusiv a activităţii cardiace, examinarea clinică minuţioasă privind deficitele nutriţionale vitaminice şi minerale, nivelul creatininei urinare, albumina, prealbumina şi transferina serică, competenţa imună (apreciată prin reacţii cutanate de hipersensibilitate), statusul de fluide (evaluarea deshidratării, dacă există).

Care sunt factorii cauzali ai slăbirii ? Slăbirea poate surveni în numeroase entităţi clinice, organice sau funcţionale. Se poate prezenta ca unic simptom sau asociată cu alte manifestări clinice. Mecanismele patogenetice implicate sunt diferite:

- *reducerea aportului alimentar* prin *anorexie* (medicamente, afecţiuni psihice, cancer, boli digestive – gastrite, ulcer gastric sau duodenal, abuz de alcool, AIDS, hepatite, ciroze etc.), *disgeusie* (gust anormal) (medicamente, deficit de zinc, de vitamine B, sinuzită, psihopatii), *afecţiuni mecanice* (tulburări de masticaţie şi deglutiţie prin leziuni neurologice sau ale cavităţii bucale, stenoze funcţionale sau organice ale esofagului, stomacului, intestinului, boli cardiopulmonare severe), *sitofobie* (teama de alimentaţie, din cauza durerii, în ulcer gastric, ischemie sau stenoze intestinale, pancreatită, cancer pancreatic, litiază biliară, colon iritabil, afecţiuni psihice), *miastenie* (afecţiuni neurologice, musculare, psihice, malnutriţie severă), *infirmitate, pauperitate;*
- *tulburări de digestie şi absorbţie intestinală* prin lipsa sau diminuarea secreţiilor digestive (gastrită atrofică, icter mecanic, pancreatită cronică, enterocolite), prin hipermotilitate gastrointestinală (stomac operat, diaree cronică), prin reducerea suprafeţei intestinale (rezecţie, by-pass chirurgical), prin leziuni ale mucoasei intestinale (rectocolită hemoragică, boală Crohn, parazitoze, enteropatie glutemică etc.);
- *modificări ale stocării şi utilizării energiei de aport:* boli hepatice (hepatite cronice, ciroze hepatice), alcoolism cronic, boli endocrine (hipertiroidism, boala Addison), diabet zaharat, infecţii;
- *excreţie şi pierderi crescute*: diabet zaharat şi diabet renal (glicozurie), sindrom nefrotic (proteinurie), pleurezie, ascită, arsuri, boli intestinale (exsudate), hemoragii, lactaţie;
- *necesităţi energetice crescute:* efort fizic, creştere, lactaţie.

Evaluarea frecvenţei bolilor cauzatoare de slăbire arată că pe primele locuri se situează cancerul şi bolile gastrointestinale: obstrucţia gastrointestinală (stenoză esofagiană şi pilorică, boala Crohn, adenocarcinom de colon), malabsorbţia, bolile inflamatorii intestinale, enteropatia diabetică, dismotilitatea esofagiană şi intestinală, boala ulceroasă, litiaza biliară. Studii recente înregistrează o creştere a ponderii afecţiunilor psihice legate de stres, ca principalii factori implicaţi în slăbire la 42-60% dintre pacienţii consultaţi ambulator. Cauza slăbirii la persoanele în vârstă este reprezentată de afecţiunile neuropsihice, medicamente, hipertiroidie şi cancer. La un sfert din pacienţi nu se poate identifica vreo cauză obiectivă de slăbire, nici după efectuarea tuturor investigaţiilor. Totuşi, prognosticul pe durată lungă poate fi foarte bun.

Diagnosticul etiologic, esenţial pentru instituirea unei terapii judicioase, se stabileşte pe criterii clinice şi paraclinice. Informaţia clinică se orientează iniţial spre întrebări cu caracter general:

vârstă, boli anterioare, afecțiuni ale rudelor de gradul I-II, analiză minuțioasă a profilului alimentar și a comportamentului față de mâncare, locul de muncă, profesiune, situații conflictuale. Se analizează apoi problema slăbirii: este simptom unic sau asociat cu alte manifestări clinice, mai ales generale (anorexie, febră, astenie, edeme) și gastrointestinale (diaree, vărsături, durere), care ar putea oferi indicii despre organul aflat în suferință sau chiar despre boală, și care trebuie analizate minuțios. În al treilea rând, se va aprecia gravitatea slăbirii prin modificările consecutive malnutriției; pacienții vor fi incluși în trei grupe: A – fără elemente clinice de malnutriție, B – malnutriție moderată și C – severă.

Investigațiile necesare stabilirii cauzei slăbirii sunt următoarele:

- explorări biochimice și hematologice: VSH, numărul elementelor figurate sangvine, glicemia, creatinina, teste funcționale hepatice, albuminemia, proteinemia, imunoglobuline, testul hemocult din scaun, examenul urinei, TSH, T3, T4;
- teste pentru explorarea malabsorbției: steatoreea, carotenemia, timpul de protrombină, testul cu D-xiloză și bentiromide, testul respirator cu cholyl – 14C-glycina, testul Schilling, examenul bacteriologic al sucului intestinal, biopsia de mucoasă jejunală, examinări parazitologice;
- examinări radiologice: radioscopie toracică, radiografie abdominală pe gol, bariu pasaj, inclusiv cu examenul intestinului subțire, irigografie;
- explorări endoscopice: esogastroduodenoscopie, colonoscopie, pancreatografie endoscopică retrogradă;
- explorări imagistice: ecografie și CT abdominală;
- teste imunologice: explorarea HIV, testul PPD.

Ce tratament inițiem ? Tratamentul slăbirii este complex și cuprinde suplimentarea nutrițională, cu particularitățile legate de gravitate și complicații, tratamentul etiologic și ameliorarea factorilor de mediu cu influențe psihosociale.

Bibliografie

1. Bo-Linn GW. Obesity, anorexia nervosa, bulimia and other eating disorders. În: *Gastrointestinal disease – pathophysiology, diagnosis, management.* Sleisenger M H, Fordtran J S, Ed. Saunders W B Comp, 1993, 5th ed., vol. 2, p 2110-2112, 2123-2136.

2. Drossman DA. Approach to the patient with unexplained weight loss. În: *Textbook of Gastroenterology*, Yamada T et al., Ed. Lippincott Raven Press, 1996, 2nd edition, part two, cap. 32, CD.

3. Dumitrache C. și colab. Anorexia. În: *Endocrinologie,* Ed. Național, 1998, p. 70-72.

4. Guyton AC. Dietary balances; Regulation of feeding; Obesity and starvation; Vitamins and minerals. În: *Textbook of Medical Physiology,* 7th edition, Saunders WB Comp, 1986, Cap. 73, p. 861-866.

5. Klein S, Jeejeebhoy KN. The Malnourished Patient: Nutritional Assessment and Management. În: *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management,* Sleisenger MH, Fordtran JS, Ed. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, 6th edition, 1999, cap. 16, CD.

6. Morley JE, Levine AS. The central control of appetite, Lancet, 1983, 1, 398-404.

7. Smith GP. The peripheral control of appetite. Lancet, 1983, 2, 88-94.

8. Owen WP, Halmi Ka, Gibbs J. Satiety responses in eating discorders. J Psychiatr Res, 1985, 19, 279-283.

9. Cuellar RE, Van Thiel DH. Gastrointestinal consequences of the eating disorders: anorexia nervosa and bulemia, Am J Gastroenterol, 1986, 81, 1113-1118.

10. Predescu V. Anorexia nervoasă. În: *Psihiatrie,* Predescu V și colab., Ed. Med., Buc., 1998, vol. II, p. 938-946.

11. Phinney SD, Halsted CH. Obesity, anorexia nervosa, and bulimia. În: *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management,* Sleisenger MH, Fordtran JS, Ed. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, 6th edition, 1999, cap. 18, CD.

12. Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders, N Engl J Med, 1985, 313, 295-300.

13. Leibel RL. Is obesity due to a heritable difference in „set point" for adiposity ? West. J. Med. 1990, 153, p. 429.

14. Lencu M. Anorexia și scăderea din greutate. În: *Tratat de Gastroenterologie Clinică,* M. Grigorescu, O. Pascu, Ed. Tehnică, Buc., 1996, vol. I, p. 17-25.

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE

Monica Marin

Greața este un simptom subiectiv pe care majoritatea persoanelor îl descriu ca pe o neplăcere, o senzație de disconfort epigastric care poate progresa până la nevoia de a vărsa.

Vărsătura se definește prin eliminarea activă în exterior a conținutului gastric și, uneori, chiar a celui intestinal, ca urmare a contractării musculaturii abdominale și a diafragmei.

Greața și vărsătura pot surveni independent una de cealaltă, dar cel mai adesea sunt asociate. Uneori vărsătura apare fără senzația prodromală de greață, indicând că doar anumite porțiuni ale centrului vomei sunt asociate cu senzația de greață. În cele mai multe situații, vărsăturile sunt precedate de greață și se însoțesc de hipersalivație, tahipnee, transpirații și tahicardie.

Deși greața și vărsăturile au o oarecare valoare protectoare, importanța lor rezidă pe de o parte din numărul mare de circumstanțe și afecțiuni în care acestea pot apărea sau sunt asociate, iar pe de altă parte din consecințele posibile ale vărsăturilor. Vărsăturile pot constitui o manifestare a unui spectru larg de condiții, de la ocluzia gastrointestinală, sarcină, răul de mișcare, boala de iradiere, unele medicamente, hepatita, infarctul miocardic, insuficiența renală, hipertensiunea intracraniană, astmul bronșic, sindromul Zollinger-Ellison, diabetul zaharat, tireotoxicoza și până la anestezia generală. Consecințele grave ale vărsăturilor includ pneumonia de aspirație (pneumonia chimică datorată aspirării de suc gastric acid), sindromul Mallory-Weiss, ruptura esofagiană (sindromul Boerhaave's), depleția de volum și electroliți, acidoza metabolică și malnutriția.

Fiziopatologie

Vărsătura este un fenomen complex, care pune în joc numeroase structuri nervoase. Centrii de comandă sunt situați în regiunea bulbo-protuberanțială și constau în *centrul vomei,* situat în substanța reticulată, și *zona chemoreceptoare* (*chemoreceptor trigger zone*), situată în planșeul ventriculului IV, dar în exteriorul barierei hematomeningeale (fig. 1). Cei mai mulți stimuli nervoși centrali sau periferici care ajung la centrul vomei trec prin această zonă, care este la fel de sensibilă și la stimulii chimici, prezenți în circulația sangvină. Receptorii dopaminoergici și serotoninoergici de tipul 5-HT_3 joacă un rol important. Centrul vomei primește aferențe atât de la tractul gastrointestinal – ceea ce explică vărsăturile ca răspuns la distensia acestuia – cât și de la cortex, ceea ce explică vărsăturile declanșate de stimuli nocivi, labirintici sau psihogeni. Căile eferente trec prin nervul vag, nervii frenici și nervii rahidieni ai musculaturii abdominale.

În stadiile incipiente ale iritării excesive ale tractului digestiv superior sau ale supradilatării acestuia apare *antiperistaltismul,* precedând de obicei cu câteva minute actul vomei. Se presupune că unda antiperistaltică apare la nivelul ileonului și parcurge anterograd intestinul cu o viteză de 2-3 cm/sec. Acest proces este capabil să împingă conținutul intestinal apoi în duoden și stomac în aproximativ 3-5 minute. Duodenul supradestins devine factorul excitant care va iniția actul propriu-zis al vomei. În timpul vărsăturii apar contracții intrinseci puternice atât în duoden, cât și în stomac și, odată cu

relaxarea simultană a sfincterului gastroesofagian, conținutul ajunge în esofag. Vărsătura fiind un act complex, implică și contracția musculaturii abdominale, ducând la împingerea conținutului spre exterior.

Vărsătura începe printr-o inspirație profundă, ridicarea osului hioid și a laringelui, pentru a favoriza deschiderea sfincterului cricoesofagian, închiderea glotei și ridicarea vălului palatin pentru a realiza obstrucția narinelor posterioare. Urmează o contracție puternică a diafragmului, simultană cu contracția tuturor mușchilor peretelui abdominal. Stomacul este astfel comprimat și presiunea intragastrică ajunge la un nivel foarte crescut. În final, sfincterul gastroesofagian se relaxează, permițând expulzarea conținutului gastric în esofag, urmând a fi evacuat în exterior (fig. 2).

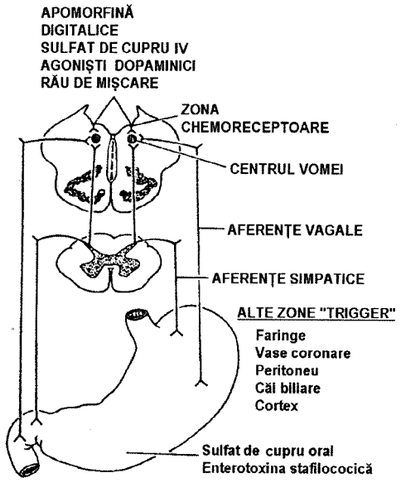


Fig. 1. Interrelația dintre centrul vomei, zona chemoreceptoare și zonele trigger periferice.

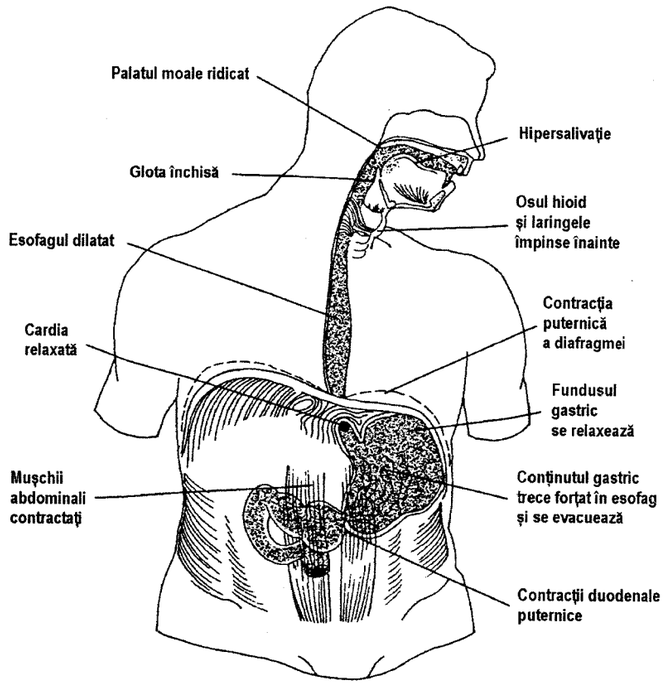


Fig. 2. Componentele anatomice care participă în vărsătură.

De cele mai multe ori, vărsăturilor li se asociază hipersalivația, transpirațiile și paloarea. În mod reflex apare și tahicardia, în cadrul răspunsului generalizat la stres.

Caracteristici clinice ale vărsăturilor

În anamneza unui bolnav cu greață și vărsături trebuie în primul rând stabilit dacă acestea sunt acute sau cronice. Alte aspecte ale anamnezei privesc durata și severitatea simptomelor, fenomenele care le însoțesc, momentul apariției în raport cu alimentația, aspectul lichidului de vărsătură, mirosul acesteia, consecințele ei asupra stării bolnavului.

Frecvența vărsăturilor este variată. Pot fi ocazionale (migrena, răul de mișcare, expunerea la mirosuri neplăcute etc.), repetate (stenoza pilorică) sau incoercibile (intoxicațiile grave, hiperemeza gravidică).

Apariția vărsăturilor în raport cu prânzul

Vărsăturile din timpul sau imediat după alimentație sunt de obicei psihogene sau ocazional apar la pacienții cu ulcer piloric, din cauza spasmului, edemului și iritației care se manifestă la acest nivel. Vărsăturile tardive (după cel puțin o oră de la prânz), în special dacă sunt repetate, sunt caracteristice pentru tulburarea motilității gastrice din neuropatia diabetică sau gastropareza postvagotomie. Vărsăturile care conțin alimente ingerate cu 12 ore înainte sunt rare, dar, dacă apar, sunt sugestive pentru stenoza pilorică. Acestea pot apărea și în atonia gastrică sau în cazul vărsăturilor psihogene. Greața și vărsăturile care apar dimineața, înainte de alimentație, sunt caracteristice sarcinii („răul de dimineață"). Se întâlnesc, de asemenea, în uremie, etilism, hipertensiune intracraniană.

Relația dintre vărsătuă și durere – de obicei, vărsătura liniștește durerea din boala ulceroasă, dar nu și pe cea cauzată de pancreatită sau afecțiuni ale căilor biliare.

Vărsăturile explozive sunt asociate cu hipertensiunea intracraniană și nu sunt precedate de greață. Ele nu sunt specifice acesteia și nici nu constituie un semn sigur de hipertensiune intracraniană.

Conținutul vărsăturilor – prezența alimentelor vechi, digerate în lichidul de vărsătură, sugerează stenoza pilorică, ocluzia intestinală înaltă sau tulburări ale motilității gastrice (gastropareza). Vărsătura de alimente nedigerate sugerează că acestea provin din esofag (acalazie) sau dintr-un diverticul esofagian sau faringian (Zenker). Prezența bilei în vărsătură indică o comunicare între duodenul proximal și stomac și, în general, exclude posibilitatea existenței unei obstrucții localizate aici. Vărsăturile bilioase se produc frecvent după operații chirurgicale gastrice. Prezența sângelui sau aspectul „în zaț de cafea" al vărsăturii (hematemeza) conferă gravitate situațiilor respective și necesită examinări complementare de urgență.

Mirosul vărsăturii – mirosul fecaloid sugerează ocluzia intestinală, peritonita complicată cu ileus, fistula gastrocolică. Staza îndelungată a alimentelor în stomac sau intestinul proximal, cu suprainfecție microbiană, poate induce miros neplăcut, dezagreabil.

Alte aspecte ce trebuie luate în considerație sunt: durata vărsăturii, vârsta pacientului, prezența sau absența pierderii în greutate, a febrei, vertijului, mialgiilor, diareei, cefaleei, icterului, disfagiei, intervențiile chirurgicale anterioare, durerea precordială, existența altor boli concomitente; toate acestea reprezintă elemente importante, care trebuie căutate și identificate; simptome similare trebuie căutate în familie sau în colectivitate.

Examenul obiectiv poate decela semnele pierderii în greutate sau ale deshidratării, precum și modificări posturale ale tensiunii arteriale sau ale pulsului. Inspecția, palparea și auscultația abdomenului, cu examinarea tuturor orificiilor herniare, sunt importante pentru decelarea unor cauze digestive (stenoze, ocluzii). Examenul neurologic complet și examenul fundului de ochi sunt obligatorii pentru depistarea unei eventuale cauze cerebrale.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Alegerea metodelor de explorare trebuie să fie direcționată de anamneză și de examenul obiectiv (fig. 3). Înainte de a proceda la orice explorare complementară specializată, trebuie excluse sarcina (la femeile cu viață sexuală activă), cauzele metabolice diverse (hiperazotemie, hipercalcemie, hiponatriemie, hiperglicemie) sau un supradozaj medicamentos (digitalice, miofilin).

În absența acestor cauze trebuie exclusă și posibilitatea unui obstacol digestiv înalt, prin efectuarea unui examen radiologic abdominal pe gol, a unei endoscopii superioare și a unei irigografii. Acest bilanț permite de cele mai multe ori evidențierea unei tumori gastrice, a unei stenoze pilorice sau duodenale sau a unei obstrucții la nivelul colic.

Dacă acest bilanț rămâne negativ, în absența oricărui obstacol, explorările funcționale digestive vor avea ca scop evidențierea unor tulburări de motilitate: studiul golirii gastrice efectuat scintigrafic sau cu markeri radioopaci, manometrie esofagiană, electromiografie gastrică și intestinală.

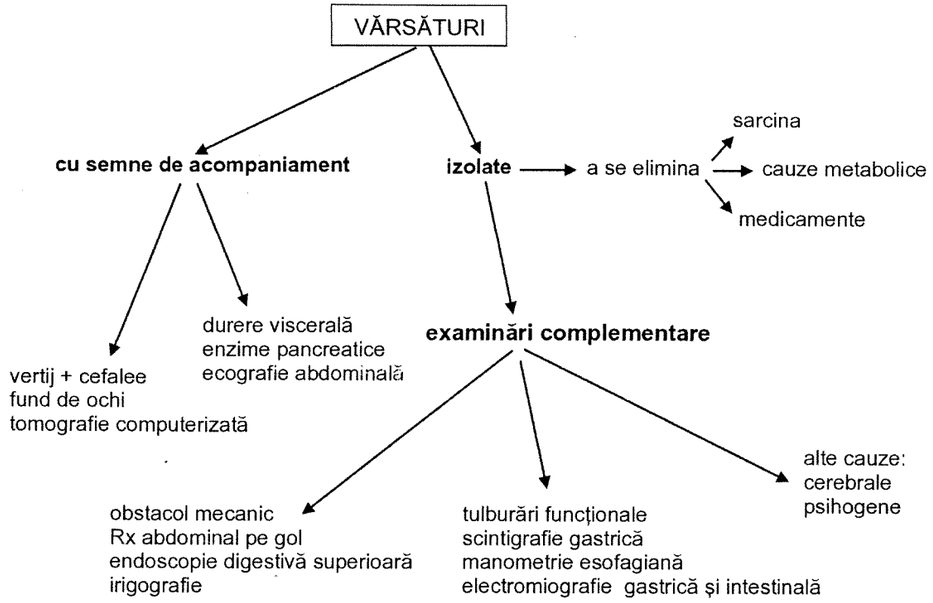


Fig. 3. Strategia diagnostică în vărsăturile cronice la adulți.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul pozitiv este evident clinic, bazându-se pe datele anamnestice. Două caracteristici trebuie căutate prin interogatoriu pentru a autentifica vărsăturile: evacuarea trebuie să fie activă, iar vărsăturile să conțină stigmatul stagnării alimentelor în stomac. Aceste date anamnestice permit, uneori cu dificultate, diferențierea vărsăturilor de:

- **regurgitare**, care se caracterizează printr-o trecere pasivă în gură, fără efort, a conținutului gastric sau esofagian; cauza regurgitărilor este de obicei refluxul gastroesofagian, sau, mai rar, acalazia, diverticulul Zenker sau o tumoare obstructivă esofagiană;
- **mericism** – rar la adult – care constă într-o trecere voluntară, mai mult sau mai puțin conștientă a alimentelor înapoi în gură, unde sunt din nou mestecate (ruminație). Întoarcerea alimentelor în gură începe imediat după masă și cedează de obicei spontan atunci când conținutul gastric redevine acid.

Regurgitările și mericismul nu sunt precedate de greață.

Complicațiile vărsăturilor

Tulburările hidroelectrolitice

Sunt cu atât mai frecvente cu cât vărsăturile sunt mai abundente și repetate. Clinic, există o *deshidratare extracelulară*. Biologic, se observă hemoconcentrație, insuficiență renală funcțională și o alcaloză metabolică cu *hipokaliemie* și *hipocloremie*.

Complicațiile respiratorii

Vărsăturile asociate cu tulburări de deglutiție sau ale stării de conștiență (anestezie, intoxicație alcoolică acută) pot fi responsabile de o pneumopatie de inhalare, cu sediul de obicei pe dreapta (sindrom Mendelson). Prognosticul acesteia poate fi sever, în funcție și de terenul pe care apare.

Complicațiile mecanice

Sindromul Mallory Weiss este o ruptură longitudinală a mucoasei situate la nivelul cardiei. Complică vărsăturile de obicei violente și repetate (sarcină, intoxicație etilică acută). Tipic, vărsăturile sunt inițial alimentare, apoi urmate de o hematemeză mai mult sau mai puțin abundentă. Diagnosticul este confirmat prin endoscopie esogastrică, ce evidențiază fisurile mucoasei, de obicei acoperite cu cheaguri de sânge.

Ruptura spontană a esofagului (sindromul Boerhaave) este o complicație excepțională, dar gravă a vărsăturilor. Pentru diagnostic pledează apariția brutală în cursul efortului de vărsătură a unei dureri toracice acute, care poate iradia în spate și în regiunea cervicală, asociată cu disfagie, dispnee, cădere tensională, emfizem subcutanat. Examenul radiologic al toracelui evidențiază emfizem subcutanat, pneumomediastin, pneumotorace sau pneumohidrotorace.

Etiologie

De obicei, caracterul vărsăturilor și contextul clinic orientează rapid spre o cauză precisă; rareori, diagnosticul etiologic este mai dificil și necesită un demers sistematic, bazat esențial pe caracterele evolutive ale vărsăturilor și contextul lor de apariție.

Vărsăturile acute

Principalele cauze ale vărsăturilor acute sunt sistematizate în tabelul I.

Vărsăturile acute „benigne"

Sunt, de departe, cele mai frecvente (tabelul II). Pot apărea într-o gastroenterită infecțioasă sau într-o indigestie banală, pot fi izolate sau asociate cu febră și/sau diaree. Examenul clinic este negativ; ele cedează spontan în câteva ore.

Vărsăturile acute care evoluează într-un context de urgență

Cauze digestive

Diagnosticul este facilitat de asocierea cu alte simptome digestive (dureri abdominale, diaree, oprirea tranzitului) și de examenul obiectiv al abdomenului (durere provocată și apărare, meteorism, dispariția zgomotelor hidroaerice, sensibilitate la tușeul pelvian). Examinările complementare simple sunt de obicei suficiente: radiografia abdomenului pe gol, pentru evidențierea unui pneumoperitoneu sau a nivelurilor hidroaeriene, teste biologice uzuale (leucocitoza, transaminaze, amilaze) și ecografie abdomino-pelviană.

Cauze neurologice

Tipic, vărsăturile survin facil, în jet, dimineața, fără greață prealabilă. Diagnosticul clinic se face în prezența cefaleei, a unui sindrom meningeal, a unor semne neurologice de localizare sau a unui sindrom vestibular asociat. Diagnosticul este adesea dificil (de exemplu: hipertensiune intracraniană izolată, meningită tuberculoasă), pentru că vărsăturile pot domina tabloul clinic. Explorări complexe (puncție lombară, tomodensitometrie, rezonanță magnetică) pot orienta diagnosticul.

Cauze medicamentoase și toxice

Anamneza minuțioasă a bolnavului sau a anturajului său este esențială pentru recunoașterea unei administrări recente de medicamente sau toxice. Astfel, vărsăturile pot constitui primul semn al unei intoxicații digitalice, chiar înaintea apariției tulburărilor de ritm sugestive pentru aceasta.

Tabelul I

Principalele cauze ale vărsăturilor acute

Cauze digestive	Gastroenterită acută sau toxiinfecții alimentare Ocluzie, subocluzie Durere biliară (colică biliară, colecistită acută) Ulcer gastroduodenal Apendicită acută Hepatită acută Pancreatită acută sau cronică Peritonită Infarct mezenteric
Cauze medicamentoase și toxice	Antimitotice Digitalice, opiacee, teofilina Inhalare de toxice industriale sau oxid de carbon Intoxicație alcoolică acută
Cauze neurologice	Meningită Hemoragie meningeală sau cerebro-meningeală Hipertensiune intracraniană Sindrom labirintic Migrenă
Cauze metabolice și endocrine	Acidocetoză diabetică Insuficiență renală acută Hipercalcemie Insuficiență suprarenală acută
Cauze diverse	Rău de mișcare Infarct miocardic Glaucom acut Colică renoureterală Torsiune de chist ovarian

Tabelul II

Elemente diagnostice și clinice utile în orientarea diagnosticului etiologic în vărsăturile acute

Cazuri similare în anturaj, diaree acută	Toxiinfecții alimentare
Medicamente iritante gastrice, antecedente ulceroase	Ulcer gastroduodenal
Ateroscleroză	Infarct mezenteric
Etilism	Pancreatită acută
Cicatrice abdominale, suprimarea tranzitului intestinal, dureri abdominale	Ocluzie intestinală
Litiaza biliară cunoscută, dureri în hipocondrul drept	Litiază biliară
Durere provocată, semne de iritație peritoneală	Urgențe chirurgicale (apendicită, peritonită etc.)

Tabelul III

Principalele cauze ale vărsăturilor cronice

Obstrucții ale tractului digestiv	Stenoze antro-piloro-bulbare: • Ulcer antro-piloric sau duodenal • Tumori gastrice (cancer, limfom, tumori benigne) • Stenoză inflamatorie (boala Crohn, tuberculoză) Stenoze duodenale: • Tumori duodenale • Compresiune extrinsecă (pancreas) Stenoze intestinale: • Tumorale (limfom, adenocarcinom) • Inflamatorii (Crohn, enterită radică) • Ischemice • Compresiuni extrinseci (tumori, carcinomatoza peritoneală)
Cauze digestive neobstructive	Ulcer gastroduodenal și cancer gastric Pancreatită cronică Tulburări ale motilității gastrointestinale: • Gastropareză idiopatică • Gastropareză secundară (diabet, vagotomie tronculară) • Pseudoobstrucție intestinală cronică Fistule gastrocolice (vărsături fecaloide) Sindrom Zollinger-Ellison
Cauze extradigestive	Sarcină (primul trimestru) Cauze medicamentoase, metabolice sau toxice Cauze neurologice Vărsături psihogene

Cauze metabolice și endocrine

Diagnosticul depinde de context și de examenele biologice simple făcute în urgență: glicemie, glicozurie, cetonurie, ionogramă sangvină și urinară, calcemie, creatinemie. Dozările hormonale sunt necesare (cortisolemie).

Cauze diverse

Cuprind urgențele ginecologice (torsiune de chist ovarian), urologice (colică renoureterală) sau cardiace (infarct miocardic localizat pe peretele inferior). În această ultimă situație, simptomatologia dureroasă poate fi minimă sau cu sediu abdominal. Electrocardiograma și dozările enzimatice permit formularea diagnosticului. Și glaucomul acut poate fi acompaniat de vărsături.

Vărsăturile cronice

Principalele cauze ale vărsăturilor cronice sunt rezumate în tabelul III.

Leziuni obstructive ale tractului digestiv

Sunt primele cauze care trebuie evocate și al căror diagnostic este relativ facil. Vărsăturile apar postprandial, mai devreme sau mai târziu, în funcție de sediul obstacolului. Sunt precedate de senzație de plenitudine epigastrică, de dureri sau de balonări cu evoluție oscilatorie. Examenul clinic poate pune în evidență meteorism, mase abdominale, unde peristaltice, clapotaj epigastric á jeun. Examenul radiologic pe gol poate evidenția staza gastrică á jeun. Examenele morfologice digestive vor fi orientate în contextul clinic: endoscopie superioară după aspirație gastrică, în caz de stază gastrică, ecografie și tomografie abdominală, irigografie, colonoscopie, în caz de stază intestinală.

Cauze digestive nonobstructive

Gastropareza poate fi cuantificată prin studiul scintigrafic al unui prânz marcat. Gastropareza poate fi fie „idiopatică", fie secundară diabetului zaharat sau unei intervenții chirurgicale gastrice (vagotomie tronculară).

Pseudoobstrucția intestinală cronică este o afecțiune excepțională. Se manifestă prin episoade repetate de ocluzie sau subocluzie. Per ansamblu examinările morfologice sunt normale, în afara unei distensii intestinale mai mult sau mai puțin evidente și variabile în timp. Diagnosticul este și mai dificil la bolnavii cu antecedente de chirurgie abdominală, la care episoadele de ocluzie prin bride sunt dificil de eliminat. Manometria esofagiană și colică aduce elemente utile pentru diagnostic.

Cauze extradigestive

Sarcina trebuie luată în considerație întotdeauna dacă vărsăturile apar la o femeie la vârsta procreației. Diagnosticul este facilitat de întârzierea ciclului menstrual și de dozarea gonadotrofinelor corionice. Vărsăturile sunt de regulă moderate și matinale. Apar la începutul sarcinii și se atenuează sau dispar de obicei în al doilea trimestru. Vărsăturile din timpul sarcinii care nu au aceste caracteristici obligă la căutarea altor cauze asociate, cum ar fi toxemia gravidică.

Cauzele *medicamentoase, toxice, metabolice și endocrine* trebuie excluse.

Diagnosticul *cauzelor neurologice* se face prin examen clinic și prin explorările complementare (tomografie, rezonanță magnetică etc.).

Migrena, cauză foarte frecventă a vărsăturilor, este un diagnostic bazat mai ales pe anamneză și excludere: cefalee intensă, paroxistică, cu topografie hemicraniană, fotofobie.

Vărsăturile psihogene

Reprezintă o cauză importantă a vărsăturilor cronice. Trebuie luate în considerație în cazul unor vărsături îndelungate și intermitente, adesea declanșate de perioade de anxietate, care apar voluntar în cursul sau imediat după masă și evoluează în general fără alterarea stării generale. Aceste vărsături cedează în general după spitalizarea bolnavului. Vărsăturile provocate apar de obicei la pacienții bulimici sau în caz de anorexie mentală. Evaluarea psihiatrică este totdeauna utilă în aceste cazuri.

Tratamentul simptomatic al grețurilor și vărsăturilor

Antivomitivele sau antiemeticele, medicamente care combat simptomatic voma, acționează la nivelul formațiunilor centrale implicate în actul vomei: centrul vomei, zona chemoreceptoare declanșatoare din bulb și nucleii vestibulari. Ele interferează cu funcția unor neurotransmițători – dopamina, serotonina – la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare, cu acetilcolina la nivelul centrului vomei și al sistemului labirintovestibular (16).

O altă parte din drogurile antiemetice acționează periferic, stimulând peristaltismul gastric, relaxând esofagul și sfincterul piloric, prin favorizarea unor mecanisme colinergice stimulante ale motilității, sau interacționând cu receptorii motilinei (17).

Clasificarea acestora în droguri antiemetice și droguri prokinetice nu este însă posibilă, deoarece modul lor de acțiune este complex, majoritatea având atât acțiune centrală, cât și periferică. De aceea, în clasificarea pe care o vom reda, vom grupa medicamentele antiemetice după clasa farmacologică din care fac parte (tabelul IV).

Corectarea dezechilibrelor metabolice induse de vărsături și, oricând este posibil, tratamentul etiologic al acestora, vor acompania tratamentul simptomatic.

Utilizarea medicamentelor antiemetice și prokinetice trebuie limitată din cauza apariției efectelor secundare, datorate acțiunii lor antidopaminergice. Ele constau în anxietate, nervozitate și insomnie, mergând până la depresii anxioase halucinatorii. Mai pot apărea efecte extrapiramidale, mai ales la vârstnici. Aceste efecte sunt mai exprimate după metoclopramid; agenții prokinetici noi au efecte secundare mai reduse.

Antagoniștii receptorilor H1

Unele antihistaminice sunt active împotriva greții și vărsăturilor din răul de mișcare, în tulburările vestibulare din sindromul Mèniere, în vărsăturile din sarcină și în vărsăturile produse de substanțe care acționează local în stomac, cum ar fi unele medicamente, mai ales opioide și anestezice generale.

Principalele medicamente sunt **ciclizina** (*Cyclizine*) și **difenhidramina** (*Benadryl*). Efectul antivomitiv se exercită la nivelul centrului vomei și nucleilor vestibulari, implicând probabil o acțiune anticolinergică centrală (18). Este posibil ca efectul antimuscarinic să joace un rol în activitatea lor. Aceste droguri nu au efect față de substanțele care acționează direct pe zona chemoreceptoare din bulb.

Tabelul IV

Principalele medicamente prokinetice și antiemetice

	Clasa de medicamente	Subgrupe	Denumirea comună internațională (DCI)	Denumirea comercială *(trade mark)*
Prokinetice	Benzamide		Metoclopramid	Metoclopramid, Primperan, Reglan
			Domperidon	Motilium
			Cisaprid	Prepulsid
	Agoniștii motilinei		Eritromicina	Erythrocyn, Erythromicyn
Antivomitive	Antihistaminice		Ciclizina	Cyclizine, Marezine
			Difehidramina	Benadryl
	Antidopaminergice	Fenotiazine	Clorpromazin	Clordelazin, Largactil, Plegomazin
			Proclorperazina	Emetiral, Tementil, Compazine, Stemetil
			Tietilperazina	Torecan
		Butirofenone	Droperidol	Droperidol, Droleptan, Haloperidol, Haldol, Eukistol
			Haloperidol	
		Benzamide (unele)		Metoclopramid
	Canabinoide		Nabilona	Nabilone, Cesamet
			Dronabilon	Deltanyne, Marinol
	Antimuscarinice		Scopolamina	Scop
	Antiserotonine		Ondasetron	Ondasetron, Zofran
			Granisetron	Kytril

Antihistaminicele sunt bine tolerate, putând fi administrate de repetate ori, în condițiile expunerii prelungite la mișcări intense. Efectele adverse sunt sedarea, somnolența și unele tulburări atropinice, mai ales uscăciunea gurii. Trebuie evitate în primele trei luni de sarcină, din cauza efectului lor potențial teratogen. Sunt mult mai eficiente dacă sunt administrate profilactic; efectul maxim antiemetic se instalează după 4 ore și durează până la 24 de ore.

Antagoniștii receptorilor muscarinici

Aceste medicamente antagonizează receptorii acetilcolinici și muscarinici. Scopolamina este activă împotriva greșturilor și vărsăturilor de origine labirintică și împotriva vărsăturilor datorate stimulilor locali din stomac, dar este ineficientă față de substanțele care acționează direct pe zona chemoreceptoare (19). Efectul favorabil se datorează, probabil, interferării unor mecanisme colinergice la nivelul centrilor vestibulari, a căror excitabilitate este micșorată. **Scopolamina** *(Scop)* este cel mai puternic agent în prevenirea răului de mișcare. Efectul antiemetic maxim este atins la 1-2 ore după ingestie. Efectele secundare cele mai neplăcute sunt somnolența și uscăciunea gurii.

Antagoniștii receptorilor dopaminergici

Fenotiazine

Fenotiazinele neuroleptice sunt eficace împotriva vărsăturilor postoperatorii și postanestezice, în uremie, în boala de iradiere, ca și împotriva vărsăturilor provocate de diferite medicamente: citotoxice anticanceroase, morfină, digoxină, estrogeni, tetraciclină. Greața și vărsăturile din răul de mișcare sunt slab influențate.

Efectul antivomitiv se datorează acțiunii exercitate predominant asupra zonei chemoreceptoare declanșatoare din bulb, prin blocarea receptorilor dopaminergici, ceea ce explică eficacitatea în cazurile de greață mediată prin chemoreceptori centrali. Nu sunt active față de stimulii emetici din intestin (19,20). Au, de asemenea, efecte antihistaminice și anticolinergice. Cele mai cunoscute medicamente din această clasă sunt: **clorpromazina** (*Clordelazin, Largactil, Plegomazin*), **proclorperazina** *(Emetiral, Tementil, Stemetil, Compazine)*, **tietilperazina** *(Torecan)* și **prometazina** *(Fenegan, Romergan)*. Ele pot fi administrate oral, rectal sau parenteral; din acest motiv sunt eficiente și dacă sunt administrate după ce bolnavul a început să verse.

Efectele secundare ale fenotiazidelor includ semne extrapiramidale, ca distonia, akatosia, pseudoparkinsonismul, și efecte anticolinergice și antihistaminice, cum ar fi uscăciunea gurii, somnolența, retenția de urină și tahicardia.

Butirofenone

Droperidolul *(Droperidol, Droleptan)* este o butirofenă și este eficient numai sub formă injectabilă. Înrudit cu el este **haloperidolul** *(Haloperidol, Haldol, Eukistol)*, eficient și administrat oral (sub formă de picături). Este un antagonist dopaminic eficient numai sub formă injectabilă. Se presupune că acționează numai în aria postremă și pe receptorii de dopamină (6). Deprimă zona chemoreceptoare declanșatoare de vărsături din bulb la doze inferioare celor antipsihotice și împiedică vărsătura declanșată prin stimularea acestei zone.

Efectul secundar principal îl constituie somnolența, care apare la aproape toți pacienții. Este ocazional folosit pentru greșturi severe. Poate fi utilizat ca alternativă a metoclopramidului la bolnavii spitalizați pentru gastropareză. Nici droperidolul și nici haloperidolul nu au fost utilizate în studii controlate în tratamentul greșturilor și vărsăturilor din tulburările gastroduodenale (20).

Benzamide

Metoclopramidul (*Metoclopramide, Primperan, Reglan*) este un derivat de benzamidă, înrudit structural cu procainamida. Nu are practic nici un efect anestezic local sau antiaritmic în doze terapeutice (21). Are proprietăți antiemetice semnificative; modul său de acțiune este relativ complex, el acționând dublu, central și periferic pe tractul digestiv. Este activ în greața provocată de uremie, boala de iradiere, gastrită, ulcer și cancer gastric; poate preveni greața postanestezică și poate reduce sau suprima vărsătura de natură medicamentoasă.

Efectul antivomitiv se datorează atât acțiunii centrale asupra zonei chemoreceptoare declanșatoare, prin blocare dopaminergică, cât și acțiunii periferice – stimulează peristaltismul gastric, relaxează esofagul și sfincterul piloric, prin favorizarea unor mecanisme colinergice stimulante ale motilității.

Rezultatul acestora se materializează în creșterea activității contractile a tubului digestiv. La nivelul esofagului, el crește amplitudinea contracțiilor peristaltice și mai ales tonusul de repaus al sfincterului esofagian inferior. Accelerează golirea gastrică, augmentând frecvența și amplitudinea contracțiilor antrale și duodenale. În gastroenterologia practică, metoclopramidul este singurul drog care reduce greața și vărsăturile prin stimularea activității elecromecanice a stomacului (17). Administrat în doze mari, suprimă greața și vărsăturile datorate terapiei anticanceroase.

Efectele secundare neplăcute apar la 20-30% din pacienți și se manifestă prin nervozitate, depresie și semne extrapiramidale, incidența acestora fiind crescută la pacienții sub 30 de ani și la vârstnici. Metoclopramidul stimulează eliberarea prolactinei, putând produce astfel galactoree și amenoree reversibilă.

Domperidonul *(Motilium)* este un derivat benzimidazolic, care blochează receptorii periferici ai dopaminei. Acționează pe aria postremă și, ca și metoclopramidul, crește secreția de prolactină (16, 19). Nu trece bariera hemato-encefalică și nu are efecte extrapiramidale sau alte efecte secundare asupra sistemului nervos central. El crește tonusul sfincterului esofagian inferior, accelerează golirea gastrică și îmbunătățește peristaltismul duodenal. Nu are acțiune colinergică la nivelul tubului digestiv.

Domperidonul reduce efectiv greața și stările de vomă asociate dischineziilor digestive. Efectele lui secundare sunt rare și se datorează hiperprolactinemiei, manifestându-se prin ginecomastie și galactoree.

Cisapridul *(Prepulsid)* este o benzamidă înrudită cu metoclopramidul. Spre deosebire de metoclopramid sau domperidon, nu are efecte centrale sau antidopaminergice (22). Stimulează motricitatea gastrointestinală, grație unui mecanism de acțiune indirectă, care implică eliberarea de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase postganglionare ale plexului mezenteric. Este un agonist al serotoninei, care acționează pe receptorii 5-HT_4, și un antagonist al receptorilor 5-HT_3.

Cisapridul crește tonusul de repaus al sfincterului inferior al esofagului, augmentează contracțiile esofagiene, favorizează golirea gastrică și coordonarea gastroduodenală. Este folosit în esofagita de reflux și tulburările de golire gastrică. Efectul antiemetic este discutabil.

Efectele secundare, deși rare, includ: diaree, crampe abdominale și tulburări de ritm, în special ventriculare, dintre care torsada vârfurilor poate fi letală (16).

Antagoniștii serotoninei (5-HT_3)

Aceasta reprezintă un antivomitiv eficace, indicat îndeosebi pentru prevenirea greții și vărsăturilor provocate de anticanceroase sau radioterapie. Efectul se datorează antagonizării acțiunii serotoninei asupra receptorilor de tip 5-hidroxitriptamina 3 la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare sau la nivelul intestinului (23,24,25).

Este posibil ca citostaticele să stimuleze eliberarea de serotonină în sistemul nervos central și din celulele enterocromofine ale mucoasei intestinale.

Ondasetronul și **granisteronul** *(Ondasetron, Zofran, Granisteron)*, antagoniști selectivi față de receptorii 5-HT_3, s-au dovedit deosebit de eficienți. Ei accelerează golirea gastrică și stimulează tonusul sfincterului inferior esofagian.

Ondasetronul se administrează oral sau în perfuzii intravenoase înaintea administrării citostaticului; timpul de înjumătățire este de 5 ore. Efectele nedorite includ cefalee și constipație.

Agoniștii motilinei

Eritromicina *(Erythromycin, Erythrocin)*, antibiotic din grupa macrolidelor, crește contractilitatea

gastrică și antrală prin interacțiunea ei cu receptorii motilinei. S-a demonstrat ulterior că aceasta se datorează efectului eritromicinei asupra musculaturii netede gastrice, intestinale și veziculare (25). Receptorii 5-HT_3 sunt implicați în eliberarea de acetilcolină în timpul inducției prin motilină a fazei a III-a gastrice, fără ca mecanismele de acțiune să fie precis cunoscute (26). Perfuzia cu eritromicină antrenează o creștere a nivelului seric al motilinei, sugerând posibilitatea acțiunii indirecte a antibioticului pe tonusul sfincterului inferior al esofagului.

Acțiunea eritromicinei poate fi asociată cu o creștere a motilinei plasmatice. Motilina și eritromicina par a acționa la două niveluri diferite și probabil complementare, unul miogen, dependent de calciul extracelular, și celălalt neurogen.

Canabinoidele

Nabilona *(Nabilone, Cesamet)* este un derivat sintetic al canabinoidelor, cu proprietăți asemănătoare tetrahidroxicanabinolului (substanța activă din marijuana). Este utilizată pentru profilaxia și tratamentul vărsăturilor produse de citostatice, mai ales atunci când alte antivomitive s-au dovedit ineficiente (18,24). Efectul antiemetic se datorează acțiunii la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare a vărsăturilor din bulb. Efectul antiemetic este antagonizat de naloxan. Nabilona se administrează oral, se absoarbe din tractul digestiv și apoi este metabolizată în diferite țesuturi. Timpul de înjumătățire este de 2 ore și metaboliții ei sunt eliminați prin urină și fecale.

Dronabinolul *(Dronabinol, Deltanyne, Marinol)* este un alt canabinoid de sinteză, cu proprietăți asemănătoare nabilonei, utilizat pentru combaterea vărsăturilor produse de citostatice.

Ca reacții adverse, provoacă relativ frecvent somnolență, amețeli și uscăciunea gurii. S-au mai descris hipotensiune ortostatică, halucinații sau chiar reacții psihotice.

Tratamentul nefarmacologic al grețurilor și vărsăturilor

Acupunctura, acupresura și acustimularea

Tehnicile de acupunctură folosind punctele tradiționale chinezești reduc semnificativ greața și vărsăturile cauzate de chimioterapia anticanceroasă. Nu sunt eficiente în răul de mișcare. Acustimularea presupune trecerea curentului electric prin apropierea locurilor utilizate și în acupunctură. Ea reduce răul de mișcare. Totuși, rolul acustimulării sau acupuncturii în terapia grețurilor și vărsăturilor legate de bolile gastrointestinale necesită încă evaluări suplimentare (28).

Pace-makeri gastrici

Aplicarea de curent electric pulsatil în corpul gastric care să antreneze mișcări peristaltice lente a fost menționată în studii efectuate pe animale și, mai rar, pe oameni. Rezultatele sunt discutabile și din păcate contradictorii (6).

Bibliografie

1. Koch KL. Approach to the Patients with Nausea and Vomiting. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1995: 731-749.

2. Borison HL, Borison R, McCarthy LE. Role of the area postrema in vomiting and related functions. Fed Proc 1984; 43: 2955-2959.

3. Guyton CA: Textbook of medical physiology. WB Saunders 1986.

4. Davis CJ, Lake-Bakaar GV, Grahame-Smith DC eds. Nausea and Vomiting: Mechanisms and Treatment. Berlin: Springer Verlag 1986.

5. Sleisenger MH, Fordtran MD: Gastrointestinal Disease. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company 1996.

6. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ et al. The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. Boston: Brown 1994.

7. Bolosiu H.D. Semiologie Medicală. Cluj-Napoca: Editura Medex 1994.

8. Whitehead WJ, Li Z, Drossman D et al. Factor analysis of GI symptoms supports; Rome criteria for functional GI disorders. Gastroenterology 1994; 106: 100-145.

9. Hanson JS, McCallum R. The diagnosis and management of nausea and vomiting. A review. Am J Gastroenterol 1985; 80: 210-220.

10. Malagelada J-R, Stanghellini V. Manometric evaluation of upper gut symptoms. Gastroenterol 1987; 88: 1223-1231.

11. Melzack R, Rosberger Z, Hollingsworth ML, Thirlwell M. New approaches to measuring nausea. Can Med Assoc J 1985; 133: 755-760.

12. Froguel E, Jian R, Modigliani R. Orientation diagnostique devant des vomissments. *Pathologie Medicale Digestive.* Paris: Ed Flammarion 1999; 105-120.

13. Galmiche JP. Attitudes pratiques en pathologie digestive. Ed. Medicales MSD 1998.

14. Abell TL, Kim CH, Malagelada J-R. Idiopatic cyclic nausea and vomiting: a disorder of gastrointestinal motility ? Mayo Clin Proc 1988; 63: 1169-1175.

15. Muraoka M, Mine K, Matsumoto K et al. The relation between patterns of vomiting and psychiatric diagnoses. Gut 1990; 31: 526-528.

16. Schorderet M. Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications therapeutiques. Paris: Ed Frison-Roche 1998: 637-650.

17. Galmiche JP. Les medicaments prokinetiques en gastroenterologie. Gastroenterol Clin Biol 1991; 15: T7-T10.

18. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Bucuresti: Ed. Medicală 1995.

19. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo: Churchill Livingstone 1996: 383-405.

20. Sanger GJ. New antiemetic drugs. Can J Physiol Pharmacol 1990; 68: 314-324.

21. Schulze-Delrieu K. Metoclopramide. N Engl J Med 1981; 305: 28-33.

22. Wiseman LR. Cisapride. An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs 1994; 47: 116-152.

23. Costall B, Naylor RJ. 5-Hydroxytryptamine: New receptors and novel drugs for gastrointestinal motor disorders. Scand J Gastroenterol 1990; 87: 769-784.

24. Editorial: Ondansetron v dexamethasone for chemotherapy-induced emesis. Lancet 1991; 338: 478-479.

25. Bunce K, Tyers M, Beranek P. Clinical evaluation of 5-HT_3 receptors antagonists as anti-emetics. Trends Pharmacol. Sci1991; 12: 46-48.

26. Parys V. Effects moteurs des agonistes de la motiline. Hepato-Gastro 1994; 1: 325-337.

27. Peeters TL: Erytromycin and other macrolides as prokinetic agents. Gastroenterology 1993; 105: 1886-1899.

28. Fitzpatrick KTJ, Abram WP, Linch GA. Acupuncture prophylaxis of cancer chemotherapy-induced sickness. J R Soc Med 1989; 82: 268-278.

SINDROAMELE GAZOASE

Paula Szanto

Excesul de gaze reprezintă una dintre cele mai frecvente acuze gastrointestinale. Anumite simptome, cum sunt balonările, borborismele, eructațiile, flatulența, greturile, anorexia sau crampele abdominale, pot fi atribuite producerii de gaze intestinale, deși volumul sau rata excreției rectale a gazelor nu este măsurabilă cu exactitate.

Pentru a defini sindroamele gazoase sunt utilizați diferiți termeni dispepsie funcțională, dispepsie flatulentă, boală intestinală funcțională, dispepsie gazoasă, sindroame clinice gazoase *(„clinical gas syndromes")* sau gaze intestinale (1,2,3,4,5).

Sindroamele gazoase reprezintă un complex de simptome funcționale ce definesc disconfortul gastrointestinal în absența unui substrat organic decelabil. Dispepsia gazoasă poate fi și secundară unor afecțiuni organice ale tractului digestiv.

Adesea, simptome datorate intestinului iritabil au fost atribuite dispepsiei gazoase, deoarece sunt percepute de către bolnavi ca un exces de gaze. La ora actuală, cadrul clinic al sindromului datorat gazelor intestinale este conturat prin elucidarea rolului bacteriilor din colon în producerea și consumul hidrogenului și în metanogeneză. Reducerea excreției rectale de gaze, care afectează viața socială a pacienților, a devenit posibilă atât printr-un regim alimentar adecvat, cât și prin mijloace medicamentoase (6).

Fiziologia gazelor intestinale

Volumul și compoziția gazelor intestinale

În mod normal, tractul intestinal conține sub 200 ml de gaz, atât *à jeun* cât și postprandial. O cantitate similară de gaz a fost evidențiată și la subiecții cu simptome de distensie abdominală gazoasă (7). Volumul gazelor intestinale poate fi măsurat prin tehnici pletismografice sau prin tehnica infuziei rapide de argon, care înlocuiește gazele prezente în intestin (8). Excreția rectală de gaze variază la subiecții normali între limite foarte largi (476-1491 ml/zi) cu o medie de 705 ml/zi (9). Pentru o dietă normală, emisia de gaze se produce de aproximativ zece ori pe zi. Adaosul a 10 grame de lactuloză – dizaharid neresorbabil – în dietă crește frecvența emisiei de gaze la 19 ori pe zi. Dieta bogată în carne de porc sau fasole crește, de asemenea, eliminarea de gaze. Nu există însă corelații semnificative între vârstă sau sex și frecvența emisiilor zilnice de gaze (10,11).

Determinarea gazelor intestinale se face prin cromatografie gazoasă sau prin spectrometrie de masă. Principalele gaze eliminate rectal sunt: azotul, oxigenul, bioxidul de carbon, hidrogenul și metanul. Proporția acestor gaze în intestin variază între limite foarte largi. Astfel, azotul variază între 11 și 92%, oxigenul între 0 și 11%, bioxidul de carbon între 3 și 54%, hidrogenul între 0 și 86%, iar metanul între 0 și 56% (9, 12). Eliminările rapide de flatus se asociază unor concentrații crescute de hidrogen și bioxid de carbon (13).

Gazele odorifice

Nici unul dintre gazele importante cantitativ nu are miros. Mirosul materiilor fecale este dat de gazele prezente în cantități infime, în principal de compușii sulfurați: metanetiol, dimetilsulfid și mai ales hidrogen-sulfid (13).

Sursa gazelor intestinale

Gazele intestinale derivă din aerul înghițit, producția endoluminală și difuziunea din sânge.

Aerul înghițit reprezintă sursa majoră a gazelor din stomac. Studiile de aspirație gastrică evidențiază faptul că în stomac se depozitează, cu fiecare înghițitură, câțiva mililitri de aer, astfel că pe parcursul unei zile pătrund în stomac mai mulți litri de azot (N_2). Suplimentar, aerul este aspirat în esofag conștient sau inconștient, o parte din acesta ajungând tot în stomac. Deoarece numai aproximativ 400 de ml de N_2 se regăsesc în flatus, iar absorbția sa intestinală este minimă, rezultă că majoritatea N_2 înghițit este eructat. Bula de aer din stomac poate lipsi în tulburările de deglutiție din acalazia severă, în care lichidele stagnante în esofag împiedică pătrunderea aerului. Fracțiunea de aer înghițit care trece în duoden este influențată de postură. În poziție de supinație, deoarece eructația devine dificilă, o mare parte din aerul gastric este propulsat în intestin. Eructația este redusă și după fundoplicatura chirurgicală (13).

Producția intraluminală

Componentele gazelor intestinale sunt prezente în lumen în concentrații mai mari decât în sânge, indicând faptul că ele nu au difuzat din curentul sangvin. Pe de altă parte, hidrogenul (H_2), metanul (CH_4) și bioxidul de carbon (CO_2) nu pot fi înghițite, deoarece concentrația lor atmosferică este scăzută, ele fiind produse în lumenul intestinal.

Difuziunea gazelor

Gazele difuzează pasiv între lumenul intestinal și sânge, în funcție de gradientul presiunii parțiale. Gazele au capacitatea specifică de absorbție foarte diferită. CO_2 este gazul cel mai difuzibil, capacitatea sa de difuziune specifică fiind de 20 de ori mai mare decât a H_2 și de 40 de ori mai mare decât cea a CH_4. N_2 este gazul cel mai puțin difuzibil, deoarece presiunea parțială a H_2 și CH_4 este constant mai mare în lumen decât în sânge, aceste gaze difuzând constant în sensul lumen-sânge. Absorbția H_2 prin mucoasa colică este foarte eficientă, acumularea sa intracolică fiind redusă. În schimb, direcția de difuziune a CO_2, N_2 și O_2 este variabilă. Oxigenul este absorbit în stomac, dar difuzează din sânge înspre lumen datorită pO_2 scăzute la nivelul colonului. CO_2 difuzează din sânge în stomac datorită faptului că aerul înghițit conține cantități minime de CO_2. Presiunea parțială a CO_2 crește mult în duoden; aici CO_2 difuzează din lumen în sânge. La nivelul colonului, datorită diferenței de presiune de aproximativ 60 mmHg, CO_2 difuzează tot din colon în sânge (27). Azotul difuzează din stomac în sânge datorită pN_2 mai mari în aerul înghițit, iar în duoden, unde presiunea parțială a N_2 scade prin diluția cu CO_2, redifuzează în lumen. Producerea de H_2, CO_2 și CH_4 în colon scade presiunea parțială a N_2 sub cea din sânge, și acesta difuzează în lumen (13).

Oxigenul și azotul

Virtual, reprezintă toate gazele atmosferice. Prezența lor în tractul digestiv este datorată în mare parte aerului înghițit. Deoarece sunt solubile atât în apă cât și în lipide, sensul difuziunii este determinat de gradientul presiunii parțiale. Azotul poate difuza în lumenul intestinal și din sânge, în cazul în care concentrația sa intraluminală scade sub cea sanguină. Presiunea parțială a N_2 (pN_2) este puțin mai crescută decât în sângele venos și, astfel, N_2 se absoarbe lent din stomac. În duoden, pN_2 scade sub cea sanguină prin diluția cu CO_2 și N_2 difuzează în lumen. Producerea de CO_2, H_2 și CH_2 în colon poate reduce pN_2 sub cea sanguină, rezultând o mișcare a N_2 din sânge în lumen. Dacă gradientul de presiune a N_2 dintre sânge și lumen ajunge la 400 mmHg, N_2 difuzează prin toată mucoasa tractului intestinal, cu o rată de aproximativ 100 ml/oră (8). Presiunea parțială a oxigenului (PO_2) din aerul înghițit este mai mare decât cea sangvină, O_2 fiind absorbit deja din stomac. În gazele colonice, O_2 este prezent în concentrații mici, datorită difuziunii sale din sânge în lumen (13).

Bioxidul de carbon

În tractul digestiv superior, CO_2 este eliberat prin interacțiunea ionilor de hidrogen cu bicarbonatul. În duoden, acidul pentru aceste reacții rezultă din secreția gastrică, ce ajunge la aproximativ 30 mEq/oră după mese, sau din metabolizarea trigliceridelor la acizii grași, care eliberează aprox. 100 mEq de H^+ din 100 g de grăsimi (14). Deși reacția determină teoretic formarea a 22,4 ml de CO_2 pe mmol de bicarbonat neutralizat, volumul CO_2 eliberat sub formă de gaz este mult sub acest nivel, datorită descompunerii lente a acidului bicarbonic în absența anhidrazei carbonice și solubilității relativ crescute a CO_2 în apă. După mese, PCO_2 din duoden atinge 300 mmHg la martori și 500 mmHg la bolnavii cu ulcer duodenal, CO_2 reprezentând astfel 40% și 70% din gazele duodenale la martori, în ulcerul duodenal (15). Deoarece este absorbit rapid, CO_2 eliberat în tractul digestiv superior reprezintă un procent minim din volumul flatusului. CO_2 poate ajunge în gazele excretate la 50-60% din volumul total, asociat concentrației crescute de H_2. Deoarece singura sursă intestinală de H_2 o reprezintă metabolismul bacterian, CO_2 din flatus se produce în același mod, din procesele fermentative ale florei bacteriene colonice (13).

Hidrogenul

Hidrogenul excretat reflectă producția sa intraluminală și consumul bacterian al acestui gaz.

Producția de H_2

Metabolismul bacterian reprezintă sursa unică de H_2 din intestin. La nou-născuți, deoarece intestinul nu conține germeni, H_2 nu este decelabil la naștere, ci numai la câteva ore după contaminarea bacteriană a intestinului. Studiile de perfuzie jejunală cu N_2 și colectare de la nivelul ileonului terminal nu au evidențiat o producere semnificativă de H_2 în intestinul subțire nici *à jeun* nici după instilarea de lactoză, dovedind faptul că acest gaz rezultă sub acțiunea florei bacteriene din colon (16). La bolnavii cu sindrom de suprapopulare bacteriană, H_2 se produce și în intestinul subțire. H_2 este, în principal, rezultatul fermentației bacteriene a hidraților de carbon, dar și a proteinelor. Substratul fermentației este reprezentat preponderent de aportul exogen (alimentar) de glucide neresorbabile (oligozaharidele stahinoză și rafinoză) sau parțial resorbabile (amidon alimentar și fructoză). Fructele și legumele conțin mari cantități de oligozaharide nedigerabile, iar făina de grâu, mălai, ovăz și cartofii conțin amidon rezistent la digestia amilazelor, crescând astfel producția de H_2 în colon (17). Rezistența amidonului la acțiunea amilazelor crește dacă produsele preparate sunt congelate și apoi reîncălzite, proces care produce cristalizarea amidonului. Făina de orez este singurul hidrat de carbon complex absorbit în totalitate (18). În afecțiunile intestinale cu malabsorbție de carbohidrați și proteine, va crește aportul de substrat pentru producerea de H_2 în colon. O parte din substratul fermentației este reprezentată de glicoproteinele endogene din mucus, corpii celulari sau bacterieni, reziduurile enzimatice și uree (19). Excreția crescută de H_2, evidențiată în boala celiacă netratată sau în popularea bacteriană a intestinului subțire, este atribuită excesului de mucus (13). Prin recațiile de fermentare, dintr-un gram de carbohidrați se produc 330 ml de H_2. Dacă zilnic ajung în colon aproximativ 40 g de hidrați de carbon, va rezulta o producție de 12.000 ml de H_2 (20). Excreția anală de H_2 este de numai câțiva ml, astfel că o parte este absorbită și eliminată prin plămâni sau consumată de bacteriile colonice. Există o bună corelație între măsurarea simultană a excreției H_2 în aerul expirat și rata producerii sale în colon, determinate prin tehnica infuziei de gaze. Deoarece la persoanele sedentare ventilația alveolară este relativ constantă, este suficientă măsurarea concentrației H_2 la sfârșitul respirației. Creșterea concentrației H_2 expirat după ingestia de zaharuri alimentare (lactuloză) stă la baza testului respirator la H_2 utilizat pentru determinarea timpului de tranzit oral-cecal al hidraților de carbon neabsorbabili, a malabsorbției glucidelor și a suprapopulării bacteriene intestinale (13). Producția de H_2 depinde și de pH-ul fecal; un pH acid în colon inhibă producția de H_2 (19). Scăderea producției de H_2 observată în ingestia cronică de lactuloză poate reprezenta o adaptare a florei colonice la producția crescută de acizi organici (6).

Consumul de H_2

Bacteriile colonice consumă o parte din H_2 produs în reacțiile de oxidare: reducerea CO_2 la CH_4 (reacție mare consumatoare de H_2), reducerea sulfaților la sulfiți și a CO_2 la acetat (21). Astfel, există în fecale trei tipuri de bacterii consumatoare de H_2: bacterii metanogene, bacterii reducătoare ale sulfaților și bacterii producătoare de acetat. Consumul de H_2 de către bacterii depinde de presiunea parțială a acestui gaz în fecale; la presiune înaltă (10%), consumul este rapid (1 ml/oră/g de fecale), în timp ce la presiune scăzută (0,002%) este neglijabil. Aceasta din urmă situație măsoară producția absolută de H_2, care este similară pentru diferiți indivizi în cursul fermentației carbohidraților. Pe de altă parte, la presiune înaltă, care măsoară producția netă de H_2, există diferențe individuale marcate, măsurate într-un sistem de incubație convențional (22). Diferențele importante care există între indivizii cu regim alimentar identic sunt legate mai puțin de diferențele de producere și mai mult de cele de consum a H_2 de către bacteriile colonice (acțiunea bacteriilor metanogene, mari consumatoare de H_2, localizate în colonul stâng, este influențată de durata evacuării conținutului colonic). Cantitatea de H_2 evacuată rectal depinde de cantitatea, tipul și localizarea bacteriilor consumatoare de H_2, de presiunea fecală a H_2 și de pH-ul fecal (13). Alimentația bogată în lactoză, care stimulează proliferarea bifidobacteriilor ce hidrolizează lactoza, dar nu produc H_2, poate aduce un beneficiu terapeutic în sindroamele gazoase (23).

Metanul

Metanul, ca și H_2, este produs în colon în cursul proceselor metabolice ale bacteriilor anaerobe metanogene. Pentru a se multiplica, bacteriile metanogene necesită un potențial de oxido-reducere foarte scăzut (începând de la 300 mV), care la om se întâlnește numai în colon, după dezvoltarea florei anaerobe (24). Principala bacterie metanogenă este *Methanobrevibacter smithii,* ce reduce CO_2 la CH_4 prin reacția: 4 H_2+$CO_2$$CH_4$+2$H_2O$ (24). Această reacție utilizează 5 mol de gaz pentru a produce 1 mol de CH_4 și, astfel, scade semnificativ volumul de gaz existent în colon. O altă bacterie, mai recent izolată din fecalele umane, *Methanosphaera stadtmaniae*, reduce metanolul la CH_4 prin reacția: H_2+CH_3OH CH_4+H_2O. Degradarea hidraților de carbon, a proteinelor și lipidelor de către bacteriile fermentative din colon determină transformarea lor în acizi organici și alcooli, printre care acetatul, H_2, CO_2 și metanolul servesc ca substrat bacteriilor metanogene pentru producerea CH_4. Astfel, activitatea bacteriilor metanogene depinde de activitatea altor bacterii. Metanogeneza are loc în colonul stâng, posibil din cauza localizării exclusive a bacteriilor metanogene la acest nivel, sau din cauza pH-ului prea acid al cecului, care inhibă flora metano-producătoare (25). O fracțiune din CH_4 este absorbită în circulația portală și excretată prin aerul expirat, astfel că producția intraluminală poate fi determinată prin măsurarea gazului în aerul expirat. Procentul subiecților metano-producători cu o concentrație a CH_4 în aerul expirat superioară cu 1ppm celei din aerul ambiant variază între 33 și 75%, după autori și arii geografice (în Europa este de 50%). Producția de CH_4 este constantă, dar numai subiecții care posedă suficiente bacterii metanogene produc suficient CH_4 pentru a fi detectabil și în aerul expirat (26). Producătorii importanți de CH_4 pot fi mai puțin flatulenți decât nonproducătorii, datorită consumului crescut de gaz în cursul metano-producerii. Procentul producătorilor de CH_4 este zero la naștere și crește până la vârsta de 10-14 ani, după care rămâne stabil (24). Statusul producător de CH_4 este multifactorial, cu un determinism genetic modulat de sex (mai des întâlnit la sexul feminin) și unul familial datorat unor deprinderi comune timpurii. Instituționalizarea retardaților mintal este asociată cu creșterea excreției de CH_4, aducând argumente suplimentare pentru rolul factorilor de mediu în dezvoltarea statusului excretor de CH_4. Consumul alimentar de glucide și proteine nu influențează semnificativ excreția de CH_4. Excreția crescută de metan poate apărea însă în postul prelungit, prin metabolizarea glicoproteinelor și proteinelor endogene (1).

Etiologie

Sindroamele gazoase pot fi primitive sau secundare altor boli.

Sindroamele gazoase primitive sunt datorate anumitor deprinderi (mestecatul de gumă, fumatul), consumului de băuturi gazoase, de glucide neresorbabile sau parțial resorbabile (legume, fasole, mere, prune, stafide, amidon), de medicamente (anticolinergice, narcotice, blocante ale canalelor de calciu). Aceste sindroame pot fi determinate și de tulburări neuropsihice (nevroze anxioase, obsesive) sau de chirurgia abdominală, care afectează motilitatea gastrică ori predispune la obstrucții mecanice (fundoplicatura, laringectomia).

Sindroamele gazoase secundare sunt funcționale (tulburări neuromotorii digestive în diabetul zaharat, sclerodermia sistemică, hipotiroidism, distrofia musculară progresivă) sau organice (sindroame de malabsorbție, hipertensiune portală, tumori, aderențe etc.). Dispepsia gazoasă secundară se asociază manifestărilor bolii de bază și trebuie diferențiată de sindroamele gazoase propriu-zise (primitive).

Tablou clinic

Bolnavii cu sindroame gazoase prezintă simptome variabile, dureri abdominale difuze sau localizate, balonări, anorexie, sațietate precoce, grețuri, eructații, borborisme, constipație și flatulență. Deoarece în majoritatea cazurilor aceste simptome sunt funcționale, ele lipsesc în timpul somnului și se ameliorează după emisia de scaun sau gaze, fiind similare cu cele din colonul iritabil (1).

Adesea, bolnavii sunt anxioși și prezintă antecedente de afecțiuni psihiatrice. Anamneza evidențiază anumite deprinderi (mestecatul de gumă, de tutun), consumul unor alimente bogate în glucide neresorbabile sau fibre alimentare (legume, fasole, mere, prune, stafide, cartofi), consumul de băuturi gazoase ori medicamente (narcotice, anticolinergice, blocante ale canalelor de calciu).

Examenul fizic este negativ în sindromul gazos. La inspecție, se pot observa anxietatea, hiperventilația sau aerofagia (29).

Diagnosticul pozitiv trebuie să excludă afecțiunile organice sau funcționale secundare, care evoluează cu alte simptome asociate (vărsături, febră, pierdere ponderală, diaree nocturnă) sau semne obiective (steatoree, rectoragii, ascită, clapotaj, timpanism cu apărare musculară).

Sindroamele clinice cuprind eructațiile, balonările și distensia abdominală, flatulența și explozia colonului.

Eructația

Eructația este definită ca trecerea retrogradă a gazelor din esofag sau stomac prin sfincterul esofagian superior și cavitatea bucală (28). Eructația este inițiată prin relaxarea sfincterului esofagian inferior, cu formarea unei camere comune esogastrice, de presiune egală. Urmează relaxarea sfincterului esofagian superior și refluxul gazelor esofagiene. Presiunea esofagiană se normalizează numai printr-o contracție peristaltică. Spre deosebire de deglutiție, în eructație nu se produce nici o mișcare a cartilajului cricoid. (1).

Eructația involuntară se poate produce în mod obișnuit postprandial, când se elimină din stomac aerul înghițit o dată cu mâncarea. Alimentele care scad presiunea sfincterului esofagian inferior (ceapa, roșiile, menta) favorizează eructația. Poziția culcată, prin plasarea posterioară a joncțiunii esogastrice, împiedică eructația. Sindromul de plenitudine epigastrică postprandială *(„Magenblase syndrome")*, caracterizat prin balonări și eructații, este datorat acumulării aerului înghițit pe parcursul zilei, care

determină o distensie gastrică marcată cu exacerbări intraprandiale, care se remite prin eliminarea reflexă a gazului din stomac (29).

Cantități mari de aer se pot acumula în stomac prin aerofagie, fiind înghițite o dată cu mâncarea, dar mai ales cu băuturile. Aerofagia poate fi produsă și prin hipersalivație (mestecatul de gumă, fumatul, iritațiile bucale).

Bolnavii anxioși sau cei cu disconfort abdominal ori toracic își pot relaxa involuntar sfincterul esofagian superior, presiunea intratoracică negativă generată în cursul respirației aspirând aerul în esofag (1). Senzația acestor bolnavi este că eructațiile ameliorează disconfortul tranzitor. Prin trecerea unor cantități mari de aer în stomac și intestin, disconfortul se accentuează și apare un cerc vicios. Convingerea acestor bolnavi că prezintă o tulburare digestivă severă le accentuează aerofagia (13).

Eructația cronică este aproape întotdeauna funcțională și apare voluntar. La inspecție, bolnavii înghit aer înainte de fiecare eructație și îl elimină direct din esofag, fără ca aerul să mai ajungă în stomac. Eructația cronică apare la bolnavii anxioși sau la cei cu afecțiuni cronice ale abdomenului superior (colecistite, ulcer, reflux gastroesofagian), la care eructația devine un obicei și este considerată de aceștia ca fiind un indicator al problemelor digestive (1).

Insuficiența de relaxare a sfincterului esofagian superior sub acțiunea distensiei esofagului prin gaze determină secundar imposibilitatea de a eructa și se însoțește de dureri retrosternale postprandiale, ameliorate prin expulzia aerului înapoi în stomac. Relaxarea sfincterului esofagian superior (SES) se produce cu ocazia deglutiției. Insuficiența de relaxare a SES este foarte rar întâlnită. Imposibilitatea de a eructa poate apărea și după fundoplicatura pentru esofagita de reflux.

Balonările și distensia abdominală

Disconfortul abdominal și balonările, considerate ca fiind cauzate de un exces de gaze, reprezintă unele dintre cele mai des întâlnite simptome gastrointestinale. Evaluarea gazelor intestinale nu a demonstrat însă diferențe semnificative în conținutul de gaze intestinale la bolnavi față de martori, nici *à jeun* nici după ingestia unui prânz obișnuit. Cuantificarea volumului de gaze, determinată prin roentgenograma abdominală sau prin scanare computer-tomografică, nu a evidențiat o creștere a conținutului gazelor intestinale la bolnavii cu balonări, față de martori (30,31). La persoanele sănătoase, intestinul conține sub 200 ml de gaze și excreția rectală este în jur de 600 ml pe zi. Prin tehnica spălării cu argon, s-a demonstrat că volumul mediu al gazelor intestinale la bolnavii cu simptome cronice de distensie abdominală este de 176 ml, față de 199 ml la martori (32). Nici compoziția gazelor intestinale nu diferă față de martori. Testul respirator al H_2 arată că perioadele de excreție crescută a H_2 nu se corelează cu episoadele de disconfort la bolnavii care acuză balonări (33). Excesul de gaze intestinale nu este, deci, cauza primară a distensiei abdominale și a balonărilor. Bolnavii prezintă însă o toleranță scăzută și dureri abdominale la distensia intestinală cu balon față de martorii sănătoși, care o tolerează fără dificultate (34). La bolnavii simptomatici se constată și un reflux important al gazelor din intestinul subțire în stomac, concomitent cu prelungirea timpului de tranzit. Aceste constatări sugerează o hipersensibilitate la distensia intestinală și/sau un răspuns motor exagerat al segmentului gastrointestinal superior la distensia normală prin gaze (1).

Modificările sunt similare celor constatate în intestinul iritabil. Studiile de motilitate efectuate la bolnavii cu colon iritabil relevă și anomalii motorii ale esofagului, stomacului și intestinului subțire, corelate cu simptomele abdominale, care sugerează o disfuncție motorie generalizată. Bolnavii cu dureri abdominale și balonări prezintă, de fapt, o variantă de colon iritabil în care tulburările motorii pot determina, prin contracții spastice, obstrucții focale cu acumulare de gaze localizată (35). În sindroamele gazoase, ca și în sindromul de intestin iritabil, se constată frecvența crescută a nevrozelor anxioase, depresive sau obsesivo-fobice.

Sindromul de flexură hepatică și/sau splenică se produce prin disfuncții motorii care determină spasm, cu sechestrarea gazelor la nivelul flexurilor și distensia consecutivă a colonului. Distensia determină durere, care prin iritație diafragmatică poate iradia retrosternal, în umăr sau în ceafă, și poate simula durerea din angina pectorală (29). Simptomele se ameliorează la emisia de scaun sau gaze. Sindromul se datorează tulburărilor de motilitate și reprezintă o variantă a colonului iritabil (1).

Sindromul de distensie gazoasă *(„gas bloat syndrome")* apare după anumite intervenții chirurgicale (fundoplicatură Nissen, laringectomie). Valva unidirecțională care favorizează pătrunderea alimentelor și a gazelor în stomac, dar împiedică regurgitările și vărsăturile, poate determina, în primele luni după fundoplicatură, simptome supărătoare, cum sunt balonările, crampele în abdomenul superior, flatulența excesivă. Întârzierea golirii gastrice sau obstrucția parțială a intestinului subțire, datorate intervenției chirurgicale, exacerbează simptomele și pot duce la perforație gastrică postoperatorie precoce. Simptomele se ameliorează progresiv în timp, astfel că în puține cazuri este necesară recorectarea chirurgicală. În laringectomia totală, sindromul poate apărea când se dezvoltă vorbirea esofagiană în care, pentru exprimarea cuvintelor, este necesar ca bolnavul să-și relaxeze SES și să înghită aerul care este apoi expulzat prin cavitatea bucală. Aerul înghițit în exces poate determina sindromul de distensie gazoasă (1).

În malabsorbția hidraților de carbon, evidențiată prin testul respirator al H_2, se produc balonări, dureri abdominale și flatulență. Malabsorbția nemanifestă clinic a lactozei, sorbitolului sau fructozei determină simptome dureroase abdominale și balonări care se remit prin dietă restrictivă. Chiar la subiecții sănătoși, aproximativ 20% din glucidele administrate nu se absorb (36). Fructoza, utilizată ca îndulcitor, se găsește și în ceapă, sparanghel și grâu. Consumul a 50 g de fructoză produce malabsorbție simptomatică însoțită de balonări, crampe, eructații, flatulență și diaree la majoritatea persoanelor sănătoase (37). Jumătate dintre bolnavii cu tulburări digestive funcționale malabsorb 25 g de fructoză și dezvoltă disconfort abdominal, mult mai frecvent decât persoanele sănătoase (38). Constatări similare s-au evidențiat și cu sorbitol, sugerându-se faptul că malabsorbția glucidelor determină manifestările clinice. Deși bolnavii cu sindrom de intestin iritabil nu prezintă o incidență crescută a malabsorbției fructozei, sorbitolului sau lactozei față de persoanele normale, pentru aceleași cantități, pacienții par a fi mai sensibili la efectele fermentației bacteriene a acestor zaharuri alimentare (1). Din acest motiv, chiar și la bolnavii cu tulburări digestive aparent funcționale, sunt necesare o evaluare anamnestică a compoziției dietei și efectuarea testului respirator al H_2 la alimentele incriminate (1).

Flatulența

Pasajul frecvent de gaze prin rect este un simptom deranjant pentru bolnav, deși adesea flatulența are un substrat funcțional.

Compoziția gazelor rectale variază în funcție de originea acestora (producerea intraluminală sau aerul înghițit) și poate fi determinată prin cromatografie gazoasă. În majoritatea cazurilor, în flatulența excesivă gazele conțin H_2, CO_2 și CH_4, care rezultă din fermentația bacteriană anaerobă a hidraților de carbon neresorbabili. Sursa gazelor rectale este rareori reprezentată de aerofagie, caz în care sunt prezente concentrații crescute de N_2 și O_2, majoritatea aerului înghițit fiind resorbit în tractul digestiv superior (13).

Aportul exagerat de hidrați de carbon puțin digerabili determină o flatulență excesivă. Malabsorbția se poate reproduce prin instilarea de 50 g de amidon în colonul unor persoane sănătoase, care apoi prezintă constant emisii excesive de gaze și chiar balonări și dureri abdominale (39). Excesul de gaze, îndeosebi H_2 și CO_2 derivați din fermentația hidraților de carbon, este deci responsabil de aceste simptome. Deoarece în majoritatea cazurilor nu se pot demonstra tulburări de absorbție, flatulența excesivă pare să reprezinte dezechilibrul între flora bacteriană producătoare și cea consumatoare de gaze. Factorii care influențează consumul H_2 (ex. motilitatea, tipul și localizarea bacteriilor consumatoare de H_2) joacă probabil un rol major în determinarea volumului de gaz care va fi excretat (13).

Cauza flatulenței poate fi alimentară (consumul de fructe sau legume bogate în glucide neresorbabile sau amidon), funcțională (tulburările de motilitate din colonul iritabil, care determină producerea de gaze în exces prin expunerea prelungită a bacteriilor fermentative la hidrații de carbon), metabolică (există variații individuale ale capacității bacteriilor colonice de a produce gaze, variații ce pot fi modificate de pH-ul colonului, de consumul de antibiotice sau laxative) sau psihogenă (aerofagia). În malabsorbția generalizată sau în carența lactazică izolată, flatulența excesivă cu concentrații crescute de H_2 și CO_2 se datorează fermentației în colon a hidraților de carbon neabsorbiți la nivelul intestinului subțire (1).

Explozia colonului

Dintre gazele produse în colon, H_2 și CH_4 sunt inflamabile și potențial explozibile în combinație cu O_2. Pentru a se produce explozia este necesară o concentrație a CH_2 între 5 și 15%, a H_2 între 4 și 74% și o limită de 5% a O_2. Explozii cu traumatisme grave ale colonului pot apărea în cursul unor intervenții chirurgicale: deschiderea cu bisturiul electric a unui colon nepregătit, chirurgia anală, electrochirurgia rectală pe colon nepregătit (6). În cursul polipectomiei prin electrocauterizare din colonoscopie, s-au semnalat accidente mortale după pregătirea colonului cu manitol sau sorbitol (40). Aceste purgative servesc ca substrat pentru flora bacteriană producătoare de H_2. Dacă s-a utilizat manitolul pentru pregătire, este necesară infuzia locală de CO_2 pentru a preveni explozia (41). Actualmente, pentru pregătirea colonului se utilizează preparate ce conțin reziduuri laxative evacuatoare (42) sau soluții ce conțin electroliți și polietilenglicol – un polimer neabsorbabil, osmotic activ, care nu este fermentat de către flora bacteriană colonică. După curățirea colonului cu aceste soluții, concentrația intracolonică a CH_4 și H_2 rămâne sub nivelul explozibil (43). Riscul acestui accident a devenit excepțional în ultimii ani.

Pneumatoza chistică intestinală

Se caracterizează prin prezența unor chisturi submucoase ce conțin H_2, N_2 și CO_2, localizate în intestinul subțire sau colon. Chisturile pot fi asimptomatice sau se pot asocia cu diaree, balonări sau dureri abdominale. Studii recente au demonstrat

că toți bolnavii cu pneumatoză intestinală au concentrații foarte mari de H_2 la testul expirator, atât la un regim fără polizaharide, cât și după ingestia de lactuloză (15 g). Fecalele acestor bolnavi nu conțin floră metanogenică și conțin cantități reduse de floră reducătoare a sulfaților, în timp ce la martori se găsește în cantități crescute fie flora metanogenică, fie o floră reducătoare de sulfați (44). Absența florei predominant consumatoare explică acumularea de H_2. Concentrația foarte mare de H_2 în lumen, prin difuziune, menține o presiune apreciabilă a H_2 la nivelul chisturilor. Această presiune chistică diluează restul de gaze, astfel încât nu se poate stabili un gradient față de sânge. Chisturile au tendința să persiste nedefinit, atâta timp cât presiunea parțială a H_2 este crescută în lumenul colic (6).

Tratamentul eficient pentru eliminarea chisturilor vizează scăderea presiunii H_2 prin eliminarea din alimentație a hidraților de carbon neresorbabili (ex. lactoza), care furnizează substrat pentru bacteriile colonice producătoare de H_2. Administrarea de concentrații crescute de O_2 prin inhalare reduce pN_2 din sânge și, astfel, atât N_2 cât și alte gaze din chisturi vor difuza în sânge. Se pot administra și antibiotice (ex. ciprofloxacin) care inhibă producerea de H_2 (13).

Metanul și cancerul de colon

Unele studii au evidențiat faptul că 80% dintre bolnavii cu cancer de colon produc cantități crescute de metan. Această creștere pare a fi legată de stază, căci se regăsește mai ales în cancerul obstructiv de colon stâng și dispare după rezecția colică (45). La bolnavii cu polipi colonici flora metano-producătoare nu este mai numeroasă decât la martori (46).

Explorări diagnostice

Sunt necesare pentru excluderea multiplelor afecțiuni care evoluează cu sindroame gazoase.

Testele serologice (hemoleucograma, glicemia, proteinele serice, albumina, calciul, testele funcționale hepatice) și examenul de scaun sunt utile pentru excluderea diabetului zaharat, a neoplaziilor, malabsorbției oculte, cirozei sau a parazitozelor digestive.

Examenul radiologic pe gol poate sugera obstrucția intestinală, perforația sau ascita. Evidențierea localizării gazelor la flexura hepatică sau splenică se poate corela cu simptomele bolnavului. Examenul baritat poate evidenția sediul obstrucției. Endoscopia este rezervată confirmării semnelor patologice găsite la examenul baritat sau evaluării unor modificări serologice (ex. anemia). Ecografia abdominală poate pune în evidență ascita ca o cauză a distensiei abdominale (1).

La bolnavii cu tulburări de motilitate se pot efectua studii de manometrie esofagiană, gastrică, intestinală și rectală sau studii izotopice (ex. golirea gastrică).

Testele respiratorii

Testele se aplică pentru determinarea maldigestiei și malabsorbției hidraților de carbon, a populării bacteriene, pentru măsurarea timpului de tranzit oro-cecal și în sindroamele gazoase (47,48,49,50 – cap. *Explorări funcționale digestive).*

Diagnostic diferențial

Se vor exclude în principal afecțiunile care determină obstrucții intestinale organice sau funcționale. La bolnavii cu multiple intervenții chirurgicale pe abdomen, aderențele sau herniile interne pot determina dureri colicative, distensie abdominală și vărsături. Ulcerul gastric și duodenal, cancerul gastric, de intestin subțire sau colon (mai ales la vârstnici) pot produce obstrucții. Sindromul de malabsorbție (prin disbioza enterală sau malabsorbția glucidică) și hipertensiunea portală (prin reducerea absorbției gazelor din intestin) determină dispepsie gazoasă secundară.

Sindroamele gazoase pot apărea în boli care evoluează cu alterarea motilității intestinale. Diabetul zaharat cu neuropatie autonomă afectează golirea gastrică (gastropareză) și este însoțit de dureri epigastrice, balonări și sațietate precoce. Sclerodermia sistemică, prin disfuncția neuromusculară produsă, alterează golirea gastrică și tranzitul intestinal, iar prin sindromul de malabsorbție care se dezvoltă și prin obstrucțiile incomplete determină balonări, dureri și flatulență. Aceleași modificări sunt produse de unele afecțiuni neuromusculare (distrofie musculară progresivă, leziuni medulare). Degenerescența idiopatică a celulelor ganglionare din plexul mienteric, care are adesea un caracter familial și este cunoscută sub denumirea de pseudoobstrucție intestinală, produce distensie intestinală, simulând o obstrucție mecanică. Hipotiroidismul afectează motilitatea gastrointestinală și trebuie avut în vedere la bolnavii cu distensie abdominală și constipație (1).

Tulburările de motilitate predispun la stază, proliferare și suprapopulare bacteriană a tractului gastrointestinal superior, cu metabolizarea constituenților alimentari de către bacteriile anaerobe la acest nivel și producerea de gaze care vor amplifica distensia gazoasă.

Prognostic

Sindroamele gazoase funcționale nu dau complicații, prognosticul acestora fiind bun.

Explozia colonului este tot mai rar întâlnită în condițiile unei pregătiri corespunzătoare a examinărilor endoscopice.

Sindroamele gazoase secundare organice au prognosticul bolii de bază.

Tratament

Deoarece sindroamele gazoase se produc printr-un răspuns exagerat la distensia intestinului prin gaze și/sau prin tulburări motorii, tratamentul urmărește reducerea gazelor intestinale și reglarea funcției motorii a intestinului. Deși au fost propuse de-a lungul timpului numeroase mijloace terapeutice pentru a reduce efectul gazelor în tulburările intestinale funcționale, majoritatea nu și-a probat eficiența obiectivă în timp. Unele studii au evidențiat efectul asupra simptomatologiei, altele efectul asupra excreției rectale de gaze, efect necorelat însă cu ameliorarea simptomatologiei dureroase (6).

Aerofagia poate fi controlată prin combaterea deprinderilor necorespunzătoare (mestecatul de gumă, fumatul, tahifagia) și prin îmbunătățirea igienei bucale. În eructația cronică, observând în oglindă faptul că fiecare eructație este precedată de o înghițire, bolnavul se poate controla. Administrarea de anxiolitice pe durată de timp limitată poate reduce aerofagia. Eructația datorată refluxului gastroesofagian, care se însoțește de pirozis, beneficiază de tratamentul cu blocanți ai receptorilor H_2.

Distensia abdominală și balonările sunt frecvent simptomele dominante la bolnavi care prezintă o variantă a sindromului de intestin iritabil, tratamentul considerându-se a fi similar în cele două afecțiuni. Anticolinergicele nu s-au dovedit eficiente în trialurile controlate, în unele cazuri balonările fiind accentuate după tratament (13). În schimb, agenții prokinetici (metoclopramida și cisapridul) reduc semnificativ distensia abdominală, comparativ cu placebo (51,52). Deși terapia dietetică pentru reducerea gazelor intestinale este considerată importantă, nu există argumente raționale pentru astfel de restricții alimentare, ținându-se cont de lipsa de corelație între volumul total al gazelor intestinale și simptomele abdominale. Singurul beneficiu al dietei rămâne în colecțiile localizate (ex. sindromul de flexură splenică), în care gazele reprezintă stimulii dureroși (13). Se vor exclude alimentele fermentescibile (legume, fructe, dulciuri rafinate, lactoză) care reprezintă substratul pentru producerea gazelor din colon. Regimul de excludere ameliorează uneori simptomatologia funcțională, dar arareori poate fi urmat o perioadă mai lungă de timp (52,53). Acest tip de regim poate fi util pentru perioade scurte în cazul puseelor dureroase din flatulența excesivă.

În intoleranța la lactoză cu distensie abdominală și balonări, un beneficiu apreciabil este adus de restricția de lactoză, ingestia de preparate cu lactază sau înlocuirea laptelui cu iaurt. Totuși, studii dublu orb efectuate pe subiecți cu intoleranță severă la lactoză nu au evidențiat diferențe între simptomele celor care ingeră zilnic o cană cu lapte convențional față de cei care beau lapte cu lactoza hidrolizată (54).

Medicamente considerate adsorbante ale gazelor intestinale sunt cărbunele activat (administrat înainte de mâncare) și simeticonul. Cărbunele activat reduce, după unele studii, volumul gazelor rezultate din fermentația hidraților de carbon și scade eliminarea H_2 la testul respirator, ameliorând simptomele abdominale (55). Mecanismul este însă incert și alte studii nu au evidențiat nici o diferență între cărbunele activat și placebo în ceea ce privește volumul și compoziția gazelor emise (6). Simeticonul, care scade elasticitatea bulelor de gaz învelite în mucus și le sparge, deși frecvent utilizat, nu pare să amelioreze simptomele gazoase induse de lactuloză (56).

În cazul existenței unei suprapopulări bacteriene documentate, este eficient tratamentul cu tetraciclină sau metronidazol timp de două săptămâni (1).

Reglarea funcției motorii intestinale constituie un aspect important al tratamentului balonărilor și durerilor abdominale. Constipația se va combate prin suplimentarea dietei cu fibre alimentare și lichide sau prin utilizarea de laxative osmotice pe durată limitată, până la normalizarea tranzitului intestinal. Metoclopramida ameliorează simptomele prin stimularea motilității intestinale, în cazurile cu tulburări motorii documentate (1,13).

Bibliografie

1. Perman JA, Saltzberg DM. Approach to the patients with gas and bloating. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: JB Lippincott Co 1995: 681-692.

2. Calimeri M, Malagelada J-R, Kao PC, Zinsmeister AR. Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia. Dig Dis Sci 1986; 31: 1169.

3. Watson RGP, Love AHG. Gastric emptying in patients with a flatulent dyspepsia with and without gallbladder disease. Scand J Gastroenterol 1987; 21: 47.

4. Lenhard-Jones JE. Functional gastrointestinal disorders. N Engl J Med 1983; 308: 431.

5. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. Gastroenterology; 1980: 283.

6. Bigard M-A. *Gaz intestinaux.* Paris: Ed Techniques Encycl Med Chir. Gastroenterologie 1994; 9-003-A-10: 1-5.

7. Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. N Engl J Med 1975; 293: 524-526.

8. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. N Engl J Med 1971; 284: abstr 1394.

9. Tomlin J, Lowis C, Read NW. Investigation of normal flatus production in healthy volunteers. Gut 1991, 32: 665-669.

10. Olsson S, Furne J, Levitt MD. Relationship of gaseous symptoms to intestinal gas production. Symptoms due to equal increased production. Gastroenterology 1995; 108 (Suppl): A28.

11. Steggerda FR. Gastrointestinal gas following food consumption. Ann NY Acad Sci 1968; 150: 57.

12. Calloway DH. Gas in the alimentary canal. In: Code CF ed. *Handbook of physiology,* sec. 6 Washington DC, American Phisiologycal Society 1967: vol 5, 2839.

13. Strocchi A, Levitt MD. Intestinal Gas. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. Sleisenger and Fordtran's: *Gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology-diagnosis-management.* Philadelphia: Saunders WB Co 1999: chp11.

14. Fordtran JS, Walsh JH. Gastric secretion rate and buffer content of the stomach after eating: Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. J Clin Invest 1973; 52: 645-656.

15. Rune SJ. Acid-base parameters of duodenal contents in man. Gastroenterology 1972; 62: 533

16. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. N Engl J Med 1969; 281: 122-127.

17. Flourie B, Florent C, Jouany JP et al. Colonic metabolism of wheat starch in healty humans. Effects on fecal outputs and clinical symptoms. Gastroenterology 1986; 90: 111-119.

18. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H2 excretion after ingestion of complex carbohydrates. Gastroenterology 1987; 92: 383-389.

19. Perman JA, Modler S. Glycoproteins as substrates for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora. Gastroenterology 1982, 83: 388-393.

20. Strocchi A, Levitt MD. Maintaining intestinal H_2 balance: credit the colonic bacteria. Gastroenterology 1992; 102: 1424-1426.

21. Strocchi A, Furne JK, Ellis CJ, Levitt MD. Competition for hydrogen by human fecal bacteria: evidence for the predominance of methane producing bacteria. Gut 1991; 32: 1498-1501.

22. Maxton DG, Martin DF, Whorwell PJ, Godfrey M. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: Exploration of possible mechanisms. Gut 1991; 32: 662-664.

23. Herzler S, Savaiano DA. Daily lactose feeding improves lactose tolerance by enhancing colonic fermentation. Gastroenterology 1995; 108(Suppl): A 289-292.

24. Colombel JF, Flourié B, Neut C, Florent C, Leblond A, Rambaud JC. La méthanogenèse chez l'homme. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 694-700.

25. Flourie B, Pellier P, Florent C, Franchisseur C, Mauriel M, Rambaud JC. Site of hydrogen and methane production in response to a load of endogenous glycoprotein in normal man (Abstract). Gastroenterology 1987; 92: 1393.

26. McKay LF, Eastwood MA, Brydon WG. Methane excretion in man, a study of breath, flatus and faeces. Gut 1985; 26: 69-74.

27. Hammer HF. Colonic hydrogen absorption, quantification of its effect on hydrogen accumulation caused by bacterial fermentation of carbohydrates. Gut 1993; 34: 818-822.

28. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Wyman JB, Hogan WJ, Arndorfor RC. Upper esophageal sphincter function during belching. Gastroenterology 1986; 91: 133-136

29. Roth JLA. Gaseousness. In: Berk JE ed. *Gastroenterology.* Philadelphia: WB Saunders 1985: 142-152.

30. Chami TN, Schuster MM, Bohlman ME et al. A simple radiologic method to estimate the quantity of bowel gas. Am J Gastroenterol 1991; 86: abstr. 599.

31. Maxton DG, Martin DF, Whorwell PJ, Godfrey M. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: Exploration of possible mechanisms. Gut 1991; 32: abstr. 662.

32. Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. N Engl J Med 1975; 293: abstr. 524.

33. Haderstorfer B, Psycholgin D, Whitehead WE, Schuster MW. Intestinal gas production from bacterial fermentation of undigested carbohydrate in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1989; 84: abstr375.

34. Ritchie J. Pain from distension of pelvic colon by inflating a baloon in the irritable colon syndrome. Gut 1973; 14: 125-128.

35. Cloarec D, Flourie B, Marteau P, Galmiche JP. Les gas digestifs: aspects phisiopathologiques et therapeutiques au cours des troubles fonctionnels. Gastroenterol Clin Biol 1990; 14: 641-650.

36. Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. N Engl J Med 1981; 304: 891-892.

37. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: Incomplete intestinal absorption in humans. Gastroenterology 1983; 84: 26-30.

38. Rumessen JJ, Gudman-Hoyer E. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. Gastroenterology 1988; 95: 620-624.

39. Flourie B, Leblond A, Florent C, Rautureau M, Bisalli A, Rambaud JC. Starch malabsorption and breath gas excretion in healthy humans consuming low- and high-starch diets. Gastroenterology 1988; 95: 356-363.

40. Bigard MA, Gaucher P, Lassalle C. Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy. Gastroenterology 1979; 77: 1307-1310.

41. Bond JH, Levitt MD. Colonic gas explosion – is a fire extinguisher necessary ? Gastroenetrology 1979; 77: 1349-1352.

42. Avgerinos A, Kalantzis N, Rekoumis G, Pallikaris G, Arapakis G, Kanaghinis T. Bowel preparation and risk of explosion during colonoscopic polypectomy. Gut 1984; 25: 361-364.

43. Strocchi A, Bond JH, Ellis C, Levitt MD. Colonic concentration of hydrogen and methane following colonoscopic preparation with an oral lavage solution. Gastrointest Endosc 1990; 36: 580-582.

44. Christl SU, Gibson GR, Murgatroyd PR, Scheppach W, Cummings JH. Imaired hydrogen metabolism in pneumatosis cystoides intestinalis. Gastroenterology 1993; 104: 392-397.

45. Pique JM, Pallares M, Cuso E, Vilar-Bonet J, Gassull MA. Methane production and colon cancer. Gastroenterology 1984, 87: 601-605.

46. Hoff G, Bjorneklett A, Moen IE, Jenssen E. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon. Evaluation of breath methane and predisposition for colorectal neoplasia. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 193-198.

47. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. Gastroenterology 1992; 102: 1269-1277.

48. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. Gastroenterology 1988; 95: abstr.982.

49. Staniforth DH, Rose D. Statistical analysis of lactulose/breath hydrogen test in the measurement of orocecal transit: its valability and predictive value in assessing drug action. Gut 1989; 30: 171-175.

50. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A et al. The diagnosis of small bowell bacterial overgrowth. Gastroenterology 1990; 98: 302.

51. Johnson AG. Controlled trial of metoclopramide in the treatment of flatulent dyspepsia. BMJ 1971; 2: 25-28.

52. Van Outryve M, Milo R, Toussaint J, Van Eeghem P. „Prokinetic" treatment of constipation-predominant irritable bowell syndrome: A placebo-controlled study of cisapride. J Clin Gastroenterol 1991; 13: abstr 49.

52. Levitt MD, Lasser RB, Schwartz JS, Bond JH. Studies of a flatulent patient. N Engl J Med 1976; 295: 260-262.

53. Nanda R, James R, Smith H, Duddley CR, Jewel DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. Gut 1989; 30: 1099-1104.

54. Suarez F, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms with milk or lactose-hydrolyzed milk in people with self-reported severe lactose intolerance. N Engl J Med 1995; 333: 1-3.

55. Jain NK, Patel VP, Pitchumoni CS. Efficacy of activated charcoal in reducing intestinal gas: a double-blind clinical trial. Am J Gastroenterol 1986;81: 532-535.

56. Friis H, Bode S, Rumessen JJ et al. Effect of simethicone on lactulose-induced H_2 production and gastrointestinal symptoms. Digestion 1991; 49: abstr. 227.

DUREREA ABDOMINALĂ

Simona Vălean

Senzația de durere reprezintă o conexiune a unor evenimente fiziopatologice și psihosociale. Determinantele fiziopatologice ale durerii sunt reprezentate de natura stimulului, tipul receptorului implicat, organizarea căilor neuroanatomice de transmitere a durerii de la locul leziunii la SNC și de interacțiunea complexă a acestora cu influențele modulatoare care se exercită la nivelul transmiterii, interpretării și reacției la mesajul dureros. Factorii psihologici includ personalitatea, premisele etnice și culturale și circumstanțele în care se produce leziunea (1). Astfel, durerea reprezintă o senzație complexă, cu manifestări diferite, la persoane diferite.

Diagnosticul și tratamentul pacienților cu durere abdominală impun cunoașterea unor domenii suplimentare față de fiziopatologia și istoria naturală a multiplelor condiții patologice care pot evolua cu durere. Acestea includ neuroanatomia și neurofiziologia viscerală, psihofiziologia durerii, precum și mecanismele de acțiune și eficacitatea unui mare număr de agenți terapeutici (2,3). Datoria medicului este de a interpreta acest simptom, în condițiile înțelegerii complexe a factorilor care modifică percepția și manifestările durerii.

Neuroanatomia și neurofiziologia durerii

Receptori

Neuroceptorii senzitivi ai organelor abdominale sunt localizați la nivelul mucoasei și al musculare din organele cavitare, în structurile seroase, cum este peritoneul, și la nivelul mezenterului (1,2,4). În afară de percepția stimulilor dureroși, neuroceptorii senzitivi sunt implicați și în reglarea secreției, a motilității și a fluxului sangvin, prin intermediul unor arcuri reflexe locale și centrale (1).

Transmitere

Neuroceptorii implicați în percepția durerii sunt reprezentați de terminațiile periferice a două tipuri distincte de fibre nervoase: fibre de tip A-delta, mielinizate și fibre de tip C, nemielinizate (1,2,4-9).

Fibrele viscerale, în majoritatea lor de tip C, sunt prezente în straturile musculare ale organelor cavitare și în capsula organelor solide. Ele conduc impulsurile aferente de la aceste niveluri pe calea nervului vag. Inervația este de obicei bilaterală. Durerea condusă de aceste fibre este percepută ca având o localizare pe linia mediană, imprecisă, caracter de durere surdă, de arsură sau de crampă, debut gradat, durată prelungită și asociază manifestări autonome, ca greața și vărsătura.

Fibrele somatice, în majoritatea lor de tip A-delta, sunt prezente la nivelul tegumentelor și al mușchilor. Inervează, în principal, peritoneul parietal și intră la nivelul măduvei spinării prin intermediul nervilor intercostali. Durerea condusă de aceste fibre tinde să fie mai ascuțită, mai intensă, cu debut acut și mult mai precis localizată decât durerea viscerală. De exemplu, durerea asociată cu ocluzia intestinală, cu colecistita acută în faza inițială și cu ulcerul peptic necomplicat este tipic viscerală. Asocierea peritonitei acute la un ulcer perforat determină o durere de tip somatic.

Diferitele fibre nervoase aferente, care mediază stimuli dureroși din teritoriul viscerelor abdominale, se distribuie pe calea sistemului nervos autonom (fig. 1). În teritoriul abdominal, aceste fibre includ atât nervul vag și nervii parasimpatici din teritoriul pelvin, cât și sistemul nervos simpatic toraco-lombar.

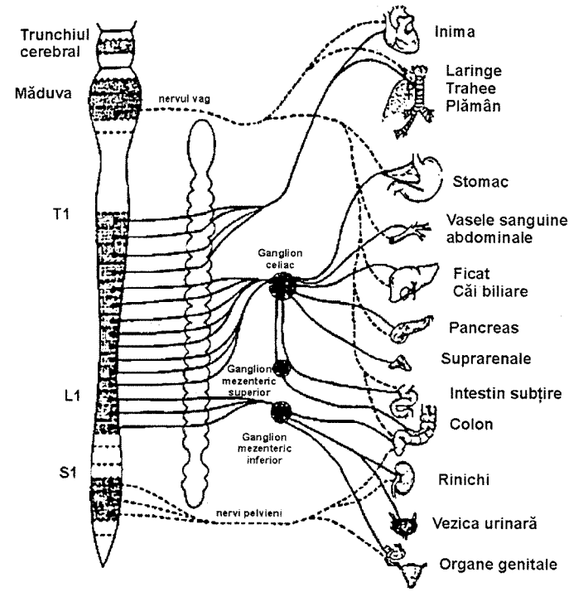


Fig. 1. Căile intervenției viscerale (linie continuă: fibre simpatice, linie punctată: fibre parasimpatice).

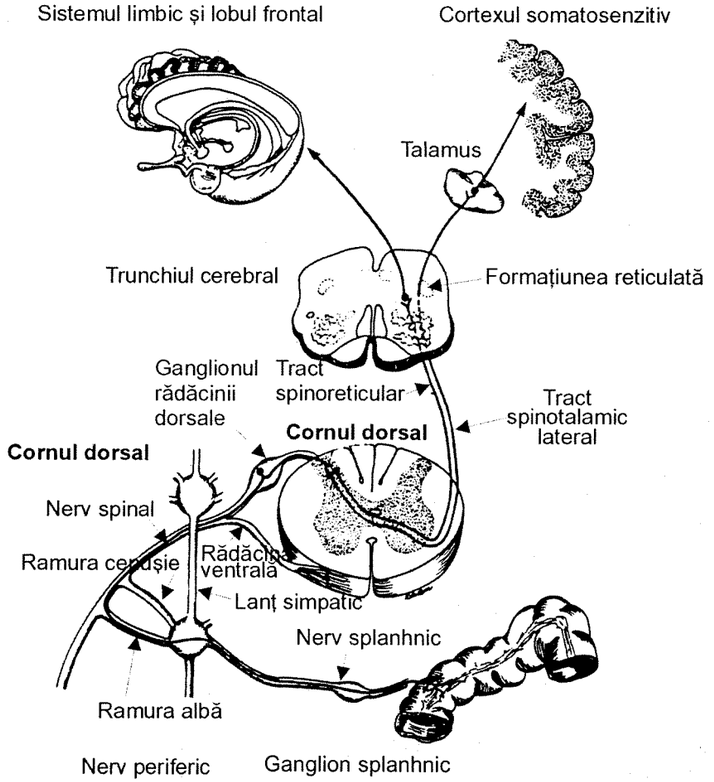


Fig. 2. Căile neuroanatomice care mediază senzația de durere viscerală (2).

Corpusculii celulari ai acestor fibre sunt localizați la nivelul ganglionilor din rădăcinile dorsale ale nervilor spinali aferenți. La intrarea în măduva spinării, aceste fibre se branșează la coarnele dorsale și la tractul Lissauer. De la nivelul coarnelor dorsale, neuronii de ordin secundar transmit impulsul dureros prin fibre care trec prin comisura anterioară și ascensionează la nivelul măduvei prin tractul spinotalamic contralateral. Aceste fibre se proiectează la nivelul nucleilor talamici și ai formațiunii reticulate de la nivelul punții și al măduvei. Nucleii talamici trimit neuroni de ordin terțiar la cortexul senzitiv somatic, unde sunt percepute aspectele discriminative ale durerii. Formațiunea reticulată trimite neuroni la sistemul limbic și la cortexul frontal, unde sunt interpretate aspectele emoționale ale durerii (fig. 2) (1,2).

Impulsurile aferente de durere sunt modificate prin mecanisme inhibitorii, care acționează la nivelul măduvei spinării. Fibrele de tip somatic A-delta, care mediază simțul tactil, vibrator și proprioceptiv dintr-un dermatomer, fac sinapsă cu interneuroni de tip inhibitor la nivelul substanței gelatinoase din măduva spinării. În plus, neuroni inhibitori, cu originea la nivelul mezencefalului, a substanței gri periventriculare și a nucelului caudat, coboară prin măduvă, pentru a modula căile aferente ale durerii. Aceste mecanisme inhibitoare permit ca impulsurile aferente de durere să fie influențate cerebral (1).

Stimuli pentru durere

Există patru clase de stimuli care conduc la apariția durerii (2):

– distensia și contracția;
– tracțiunea, compresiunea și torsiunea;
– întinderea;
– unii agenți chimici.

Principalul stimul mecanic la care sunt sensibili receptorii viscerali este reprezentat de întindere (1). Spre deosebire de receptorii pentru durere somatoparietali, tăierea, ruperea sau zdrobirea viscerelor nu produce durere. Stimularea mecanoreceptorilor viscerali poate fi determinată de distensia bruscă a unui organ cavitar (ocluzia intestinală), contracția musculară puternică (colica renală sau biliară), întinderea rapidă a seroasei sau a capsulei unui organ parenchimatos (congestia hepatică). Torsiunea mezenterică (volvulus cecal) sau tracțiunea mezenterului sau a vaselor mezenterice (tumoare retroperitoneală) determină stimularea receptorilor mezenterici pentru întindere.

Receptorii sensibili la stimuli mecanici sunt localizați, în principal, la nivelul mucoasei și al submucoasei organelor cavitare. Acești receptori sunt activați direct de substanțe eliberate local, ca răspuns la leziune, inflamație, ischemie tisulară, necroză și stimul termic sau iradiere. Aceste substanțe includ ionii de H^+ și K^+, histamina, serotonina, bradikinina și alte amine vasoactive, substanța P, *calcitonin gene-related peptide,* prostaglandine și leucotriene (1). Acumularea de substanțe nociceptive poate conduce la modificarea pragului de durere. De exemplu, aplicarea unor substanțe iritante chimice sau a unor stimuli de presiune la nivelul mucoasei gastrice normale nu produce durere, dar aplicarea acelorași stimuli pe mucoasa inflamată sau lezată va fi urmată de apariția durerii (1).

Tipuri de durere abdominală

Durerea abdominală poate fi clasificată în trei categorii: viscerală, somatoparietală și durere iradiată (1,2,4-6,10-12).

Durerea visceralā sau splanhnică apare la stimularea receptorilor de durere din teritoriul visceral. Durerea este surdă și imprecis localizată, pe linia mediană, în epigastru, regiunea periombilicală sau hipogastru, deoarece organele abdominale trimit fibre aferente senzitive bilateral spre măduva spinării. Durerea este imprecis localizată, deoarece inervația majorității organelor viscerale este multisegmentară și numărul terminațiilor nervoase în viscere este mai redus decât cel al organelor foarte sensibile, cum este tegumentul. Durerea este descrisă ca o crampă sau arsură. Este însoțită de manifestări secundare autonome, ca transpirație, neliniște, greață, vărsături, sete, paloare. Bolnavul tinde să adopte poziții antialgice, pentru calmarea durerii.

Durerea somatoparietală apare la stimularea nociceptivă a peritoneului parietal și este, în general, mai intensă și mult mai precis localizată decât cea viscerală. Un exemplu al acestei diferențe este durerea din apendicita acută. În faza precoce, durerea este de tip visceral, vagă, localizată periombilical. Inflamația peritoneului parietal este urmată de o durere de tip somatoparietal, localizată în punctul McBurney. Durerea parietală este de obicei agravată de mișcare și tuse. Durerea parietală este transmisă prin nervii senzitivi spinali. Inervația senzitivă este dependentă de rădăcinile nervoase ale perechilor T6 până la L1 și corespunde inervației metamerice respective (fig. 3, 4). Lateralizarea durerii parietale este posibilă, deoarece o anumită parte a peritoneului parietal este inervată numai de o singură parte.

Elementele de diferențiere între durerea viscerală și cea somatoparietală sunt prezentate în tabelul I.

Durerea iradiată este durerea resimțită la distanță de organul bolnav. Ea este rezultatul convergenței neuronilor aferenți viscerali și a neuronilor aferenți somatici din diferite regiuni anatomice, cu neuronii de ordin secundar, la nivelul aceluiași segment al măduvei spinării. Durerea iradiată este resimțită la nivelul tegumentului sau al țesuturilor profunde și este, de obicei, bine localizată. În general, apare atunci când intensitatea stimulului este mai mare. Durerea abdominală poate iradia în afara abdomenului, în spațiul interscapulo-vertebral, în umăr, spate, coapse. Un exemplu de durere iradiată este durerea resimțită la nivelul umărului în cazul unui hematom sau abces subfrenic. Invers, unele leziuni extraabdominale pot determina apariția unei dureri abdominale: infarctul miocardic, pericardita acută, pleurezia, leziuni ale coloanei vertebrale. În aprecierea durerii abdominale, William Osler recomanda ca abdomenul să fie considerat a se extinde de la gât și până la genunchi (4).

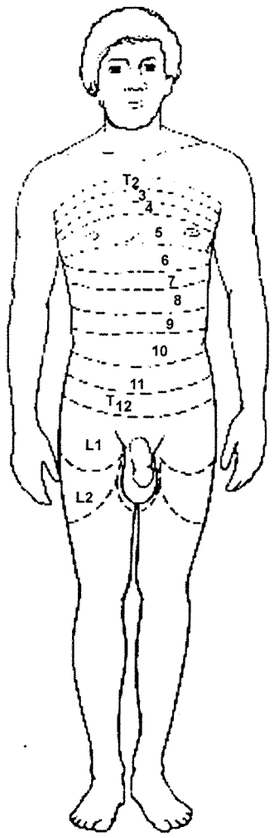


Fig. 3. Reprezentarea dermatometrică a inervației senzitive și motorii la nivelul peretelui anterior al abdomenului și al toracelui (10).

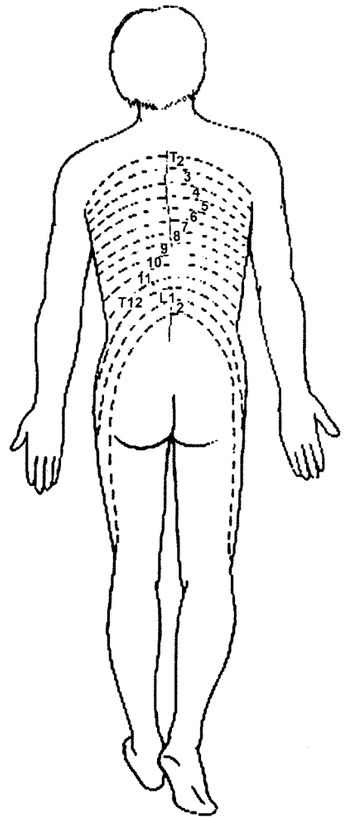


Fig. 4. Reprezentarea dermatometrică a inervației senzitive și motorii la nivelul peretelui posterior al abdomenului și al toracelui (10).

Tabelul I

Elemente de diagnostic diferențial al durerii viscerale față de durerea somatoparietală (4)

Durerea viscerală	Durerea somatoparietală
Surdă	Vie
Intensitate variabilă	Susținută
Imprecis localizată (de obicei pe linia mediană)	Bine localizată (indică localizarea stimulului)
Induce neliniște	Obligă la imobilizare
Asociată cu alte simptome reflexe	Nu se asociază cu alte simptome
Poate fi descrisă în alți termeni decât cel de „durere"	Descrisă tipic

Evaluarea clinică a durerii abdominale

Cel mai important aspect în evaluarea durerii abdominale este istoricul bolii. Interviul trebuie să stabilească următoarele atribute ale durerii abdominale: localizare, intensitate și caracter, cronologie, debut, factori agravanți și factori care ameliorează durerea, simptome și semne asociate, istoricul antecedentelor personale, familiale și sociale (1-4, 12-27).

Localizarea

Localizarea durerii și aria pe care aceasta se extinde pot oferi cheia diagnosticului. Durerea viscerală tinde să fie imprecis localizată, dar durerea produsă de iritația peritoneului parietal este delimitată la aria lezată. Iradierea durerii poate fi prezentă, iar zona de iradiere poate apărea ca fiind chiar mai dureroasă decât locul de origine a durerii. De exemplu, o durere la nivelul umărului poate fi asociată unei leziuni subdiafragmatice. Durerea din colica biliară, ulcerul duodenal sau pancreatită iradiază adesea în spate și poate fi confundată cu o durere de origine vertebrală. Un stimul dureros plecat de la cec și sigmoid poate fi perceput la nivelul șoldului, al coapsei sau al sacrului. Este de asemenea important să apreciem dacă durerea și-a schimbat localizarea sau extinderea în timp, aspect care poate fi corelat cu evoluția leziunii. De exemplu, în ulcerul necomplicat, durerea este localizată în epigastru. Evoluția spre penetrație sau perforație acoperită determină iradierea durerii spre coloana vertebrală. Durerea iradiată se poate acompania de hiperestezie cutanată. Prezența hiperestezie cutanate impune diagnosticul diferențial cu o leziune a peretelui abdominal.

Intensitatea și caracterul

Severitatea durerii nu se corelează precis cu severitatea leziunii, datorită interacțiunii diferiților factori care condiționează răspunsul. Semnificația intensității durerii este evidentă numai în situațiile extreme, durere foarte mare sau de mică intensitate, dar nu și în cazul durerii de intensitate medie. De exemplu, ulcerul duodenal perforat sau ocluzia intestinală determină o durere intensă, iar intensitatea evidentă a simptomului are valoare diagnostică foarte mare. În același timp, se cunoaște faptul că intensitatea durerii nu este un element discriminativ pentru cauza organică sau funcțională a acesteia. Un exemplu este durerea din sindromul de intestin iritabil, percepută, de obicei, ca durere intensă.

Unele afecțiuni produc durere cu caractere distincte. Exemple cunoscute sunt durerea cu caracter de arsură epigastrică din ulcerul duodenal sau durerea cu caracter de crampă din obstrucția intestinală. Durerea din colica biliară poate avea caracter constrictiv. În anevrismul de aortă rupt și pancreatita acută durerea este sfâșietoare. În apendicita acută durerea are caracter săgetător. Melzack și Torgerson (1971) au sugerat faptul că un studiu sistematic al taxonomiei durerii ar putea duce la o mai bună înțelegere a mecanismelor sale de producere (6). Ei au scos în evidență lungul șir de adjective folosite pentru descrierea durerii și semnificația acestora, ca suport pentru un tip de concept în producerea durerii.

Cronologia

Aprecierea intensității și a caracterului durerii în raport cu evoluția în timp poate avea o mare valoare diagnostică. Durerea abdominală acută care durează peste șase ore indică de obicei o cauză chirurgicală. Durerea din ulcerul duodenal tinde să apară tardiv postprandial. Apendicita acută evoluează cu durere persistentă, fără remisiune, cu durată de peste 12 ore. Ocluzia intestinală evoluează cu durere sub formă de crampe, separate de intervale libere de durere. O durere persistentă, nonremisivă, este cea de origine ischemică, fie în contextul unei afecțiuni vasculare, fie al strangulării unei hernii.

Timpul care s-a scurs de la apariția durerii poate oferi adesea o primă indicație asupra semnificației acesteia. Există o relație inversă între durata în timp a unui simptom și probabilitatea cu care acesta poate fi atribuit unei leziuni specifice. Durerea acută, instalată relativ recent, este mai ușor de diagnosticat. Cauza unei dureri pe care pacientul o descrie ca fiind prezentă „dintotdeauna" este mai puțin clară. Nici durerea de lungă durată nu trebuie ignorată, dar cea instalată recent poate fi mai ușor explicată și diagnosticată imediat.

Caracterul intermitent al durerii este important de notat. Durerea acută care vine și trece sugerează un proces patologic recurent. Este exempul colicilor biliare simple din litiaza biliară. Rareori, recurențele sunt periodice. Ele sunt mai adesea imprevizibile și cu durată variabilă. Se menționează faptul că durerea viscerală tinde să fie ondulantă sau chiar intermitentă, în timp ce durerea somatoparietală este mai susținută. Timpul în care durerea cedează spontan trebuie de asemenea notat. Remisiunea spontană rapidă sugerează rezoluția unui obstacol tranzitor, ca pasajul unui calcul sau devolvularea unei anse.

Debutul

Cauzele durerii abdominale pot fi uneori diferențiate în raport cu modul de debut și progresia durerii. Cu cât debutul este mai acut, cu atât originea durerii este mai ușor de diagnosticat. Durerea cu debut acut și intensă, cu caracter continuu, sugerează o dramă abdominală, fie mecanică, ca în ocluzie sau perforație, fie vasculară. Perforația, disecția unui anevrism sau obstrucția prin calcul biliar sau renal determină apariția unei dureri severe, care se instalează rapid, în minute sau secunde. Durerea cu debut gradat este mai frecventă. Caracterul crescendo al durerii poate fi semnificativ. Durerea a cărei intensitate crește rapid sugerează o leziune care progresează rapid. În unele condiții inflamatorii, ca pancreatita și colecistită, intensitatea maximă a durerii este atinsă într-o oră sau mai mult. În apendicită, diverticulită, ocluzie intestinală, progresia durerii spre intensitatea maximă este atinsă mai lent.

În unele afecțiuni, durerea este prezentă în anumite momente ale zilei. Durerea din ulcerul duodenal este frecvent nocturnă. În ischemia mezenterică durerea apare tipic după alimentație.

Durata durerii abdominale poate aduce elemente discriminative în ceea ce privește cauza durerii. Un episod de colică biliară necomplicată durează de la câteva minute până la 1-2 ore, apoi remite rapid. În pancreatita acută, poate ține ore sau zile. Circumstanțele în care apare durerea pot avea, de asemenea, semnificație pentru substrat. Arsura retrosternală din refluxul gastroesofagian este favorizată de creșterea presiunii abdominale. Stresul emoțional poate agrava durerea din ulcerul duodenal sau pe cea asociată cu sindromul de intestin iritabil.

Factori agravanți și factori care ameliorează durerea

În această categorie pot fi identificate numeroase date sugestive pentru diagnosticul de boală. Relația durerii cu poziția, alimentația, tranzitul intestinal și stresul poate fi semnificativă. Durerea inițiată de deglutiție sugerează disfagia și o afecțiune esofagiană. Durerea agravată de mișcare, care implică peritoneul, sugerează peritonita. Durerea accentuată de furie poate avea drept cauză un spasm intestinal sau ischemia mezenterică, ca în angina pectorală. Durerea agravată de oboseală este uneori determinată de o afecțiune musculo-scheletală sau de cancer. În ocluzia intestinală bolnavul își schimbă mereu poziția, în încercarea de a obține o ameliorare, iar mișcarea nu determină intensificarea durerii. În peritonită, mișcarea agravează durerea, motiv pentru care bolnavul tinde să rămână nemișcat, evitând chiar să tușească sau să respire adânc. Durerea din unele procese patologice retroperitoneale, cum este cancerul pancreatic, este accentuată de poziția de decubit dorsal și este ameliorată de procubit. Durerea de origine colică tinde să se amelioreze după eliminarea de gaze sau scaun.

În general, considerațiile privind relația durerii cu alimentația nu aduc elemente diagnostice semnificative. Se cunoaște faptul că durerea din ulcerul duodenal se ameliorează după alimentație. Alte afecțiuni abdominale, ca pancreatita sau apendicita, evoluează cu inapetență și chiar greață sau vărsături. Alimentele fermentabile pot determina creșterea cantității de gaz la nivelul colonului și pot provoca simptome. Pacienții cu deficit de lactază pot prezenta durere după consum de lactate sau o susceptibilitate particulară la fructoză și sorbitol (2). Cu toate acestea, considerațiile anterioare despre provocarea durerii prin alimente în anumite condiții nu s-au dovedit a fi de acuratețe. Grăsimile nu provoacă neapărat durere la pacienții cu afecțiuni biliare și nu s-a dovedit nici că durerea ulceroasă este declanșată de condimente (2).

Numeroase teste terapeutice cu antiacide, antispastice sau diete sunt prescrise pentru a ameliora simptomele și, totodată, cu scopul de a obține date diagnostice. Așa este răspunsul ulcerului peptic la antiacide. Pacienții folosesc adesea o automedicație pentru ușurarea simptomelor. Utilizarea cronică de antiacide poate sugera prezența unui ulcer peptic.

Este de asemenea importantă relația dintre durere și circumstanțele extraalimentare. Factorii de ordin psihic influențează semnificativ percepția durerii. Este ceea ce se numește „semnătura psihică a durerii" (4). Date importante despre substratul durerii pot fi obținute din analiza ritmului circadian al durerii, relația cu perioadele de activitate și relaxare, comportamentul durerii în weekend și în vacanțe.

Foarte importantă este relația durerii cu consumul de medicamente. În acest sens este importantă cunoașterea efectelor adverse ale medicamentelor și dacă acestea au agravat sau au condus la ameliorarea durerii. Expunerea la agenți chimici, alții decât medicamentele, voită sau accidentală, care pot avea efect nociv asupra tubului digestiv, trebuie recunoscută.

Simptome și semne asociate

Identificarea constelației de semne și simptome asociate durerii abdominale poate sugera cu mare probabilitate diagnosticul de boală. În acest sens, se vor obține informații asupra unor simptome generale (febră, frisoane, transpirații nocturne, scădere în greutate, mialgii, artralgii), date asupra funcțiilor digestive (anorexie, vărsături, diaree, constipație, hematemeză, melenă), icter, modificări ale ciclului menstrual sau prezența unei sarcini. Durerea abdominală asociată cu diaree poate avea semnificația unei gastroenterocolite, dar asocierea cu constipația poate sugera o ocluzie intestinală. Icterul atrage atenția direct asupra căilor biliare în cazul durerii localizate în etajul abdominal superior. Hematemeza sugerează o leziune erozivă a tractului digestiv superior. Scăderea în greutate denotă de regulă o boală organică. Lipsa scăderii în greutate, pe lângă o durere abdominală prezentă de lung timp, sugerează o boală funcțională.

Istoricul antecedentelor personale

O analiză atentă a trecutului medical al pacientului aduce date extrem de importante pentru interpretarea simptomatologiei actuale. Constelația de simptome pe care pacientul le prezintă actual

poate semăna mai mult sau mai puțin cu simptomatologia anterioară și, astfel, poate sugera fie recidiva bolii anterioare, fie o complicație a acesteia sau o patologie nouă. Pacienții cu ulcer peptic, litiază biliară, subocluzie intestinală, boli inflamatorii ale intestinului sunt predispuși la recurențe. În boli sistemice, ca sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, porfiria, se pot prezenta adesea dureri abdominale, ca manifestare a bolii. Durerea abdominală poate apărea și ca efect al medicației utilizate pentru alte boli.

Istoricul antecedentelor familiale și sociale

Antecedentele familiale pot sugera unele afecțiuni pentru care există o aglomerare familială a bolii, ca ulcerul peptic, litiaza biliară, sau un risc de transmitere ereditară, ca porfiriile. Istoricul evenimentelor legate de viața socială poate aduce informații diagnostice utile: originea etnică, obiceiurile alimentare, consumul de toxice, droguri, ocupația (stres, noxe la locul de muncă), istoricul de călătorii, de contact cu persoane și animale bolnave (infecții virale, bacteriene, parazitare).

Durerea atipică

De obicei, diagnosticul de boală este sugerat pe baza analizei caracteristicilor durerii, localizare, debut, periodicitate, progresie, factori agravanți și factori care ameliorează durerea. Uneori însă, substratul durerii nu este destul de bine sugerat de analiza acestor parametri. Durerea abdominală poate fi generalizată sau localizată în diferite părți ale abdomenului și apare și dispare fără o relație precisă. Poate să nu existe o relație între intensitatea și cronologia durerii și funcția viscerală. Poate apărea sub forma unor atacuri acute sau poate apărea și dispărea gradat, pe perioade de ore sau zile. Pot exista sau nu simptome asociate – greață, vărsături, constipație sau diaree –, iar alimentația, repausul digestiv, emisia de scaun sau vărsăturile nu afectează foarte mult durerea. Durerea cu aceste caracteristici trebuie să ridice suspiciunea de afectare a sistemului nervos al organelor abdominale. Cauzele unei asemenea afectări pot fi porfiria acută intermitentă, intoxicația cronică cu plumb sau arsen, *tabes dorsalis*. Istoricul familial, social și ocupațional poate oferi informații importante la pacienții cu acest tip de durere (2). Tromboza venoasă mezenterică (poate apărea la femei care utilizează anticoncepționale orale) și tromboza arterială mezenterică (la vârstnici) pot determina durere abdominală severă, care evoluează capricios, timp de săptămâni, și poate fi asociată cu absența oricărui semn la examenul obiectiv și de laborator, până când apare gangrena (2).

Examenul obiectiv

Examenul obiectiv trebuie efectuat sistematic, prin prisma ipotezelor formulate în cursul anamnezei, și cu atenție, pentru a descoperi eventuale anomalii nesuspectate. Constatările examenului obiectiv vor ține cont de istoricul pacientului. De exemplu, la un pacient diabetic, semnele de iritație peritoneală pot să nu fie evidente, chiar în prezența unei perforații. Chiar dacă sursa durerii este în abdomen, examenul general poate oferi informații importante asupra bolii sau a complicațiilor. Examenul obiectiv al abdomenului va fi întotdeauna dublat de examenul obiectiv general.

Examenul obiectiv general

Examenul obiectiv începe cu aprecierea stării generale a pacientului, capacitatea de a conversa, caracterul respirației, poziția în pat, poziții antialgice, gradul de disconfort legat de prezența durerii, faciesul. Este cunoscut statusul pacientului cu peritonită, imobil, în poziție încolăcită, care refuză să se miște și să vorbească, cu *facies teros*. Dimpotrivă, pacientul cu ocluzie intestinală sau gastroenterocolită este agitat, își schimbă frecvent poziția, încercând să găsească o poziție mai confortabilă. Aprecierea semnelor vitale este extrem de importantă, pentru a exclude condiții ca hipovolemia, tahipneea asociată unei acidoze metabolice sau fibrilația atrială. Examenul obiectiv pulmonar poate aduce argumente importante pentru o pneumonie. Examenul extremităților poate evidenția semne de hipoperfuzie, care apar în șoc, sau prezența unei afecțiuni vasculare cronice. Prezența tahicardiei, a febrei și a transpirațiilor poate sugera un proces septic, asociat unei peritonite, angiocolite, pielonefrite sau unei enterocolite bacteriene severe. Icterul asociat cu durere intermitentă în etajul abdominal superior sugerează litiaza biliară sau pancreatita litiazică. Icterul fără durere poate fi asociat cu o afecțiune hepatică cronică sau cu hemoliza. Purpura ridică problema unei boli autoimune, ca periarterita nodoasă sau lupusul eritematos sistemic sau ca manifestare a purpurei Henoch-Schonlein. Constatarea fibrilației atriale poate oferi cheia în diagnosticul unui tromboembolism intestinal sau splenic. Insuficiența cardiacă congestivă poate evolua cu durere în hipocondrul drept, din cauza congestiei pasive a ficatului. Boli ale unor organe din afara abdomenului, ca plămânul și coloana vertebrală, pot determina durere abdominală și trebuie examinate cu atenție.

Examenul obiectiv al abdomenului

Inspecția abdomenului poate evidenția distensie, cicatrice, puncte herniare, rigiditate musculară, echimoze, hiperperistaltism vizibil, lipsa participării abdomenului la mișcările respiratorii. Spasmul și rigiditatea peretelui abdominal pot apărea și în intoxicația cu metale grele (2). Un abdomen destins, cu peristaltică evidentă, poate avea drept cauză ocluzia intestinală intermitentă. O tulburare de sensibilitate asimetrică poate fi provocată de o compresiune nervoasă, prin prăbușire de corp vertebral sau compresiune medulară. Fisura anală poate sugera boala Crohn.

Palparea abdomenului trebuie făcută având în minte topografia organelor. Palparea începe la distanță de zona dureroasă și este la început superficială și foarte blândă, pentru a nu exacerba durerea. Durerea viscerală pură nu se asociază, de obicei, cu sensibilitate la palpare (4). Când este prezentă sensibilitatea, trebuie precizate localizarea și extinderea sa. Rigiditatea abdominală sau apărarea sunt semne de peritonită. Cel mai cunoscut exemplu este rigiditatea localizată la nivelul abdomenului superior, care apare precoce în ulcerul peptic perforat. Un grad mai redus de apărare sau rigiditate poate apărea deasupra unei zone inflamate, ca în colecistita acută, apendicita acută, diverticulită. Palparea unei mase tumorale poate fi determinată de creșterea în volum a unui organ, de un proces inflamator sau de o tumoare propriu-zisă. Peritonita generalizată se asociază cu sensibilitate severă și difuză, rigiditate și stare clinică de tip toxic. O sensibilitate ușoară, fără semne de toxicitate, poate fi întâlnită în gastroenterocolită și în unele afecțiuni nonchirurgicale. O sensibilitate ușoară, bine localizată, pe o arie mică, poate fi întâlnită în stadiul precoce al colecistitei acute, al apendicitei sau al diverticulitei. Identificarea unei sensibilități localizate în punctul McBurney este cel mai important semn clinic al apendicitei acute. Durerea care apare la decompresiunea bruscă a unei zone este foarte sugestivă pentru iritația peritoneului parietal. Aceeași semnificație o are durerea revelată prin percuția ușoară a unei zone dureroase. Prezența hiperesteziei cutanate pune problema diagnosticului diferențial cu o afecțiune a peretelui abdominal.

Percuția abdominală evidențiază timpanism abdominal, determinat de prezența aerului în cavitatea abdominală, fie intraluminal, ca în ocluzia intestinală, fie extraluminal, ca în perforația de organ. Percuția ușoară este o metodă mai bună decât palparea profundă pentru identificarea iritației peritoneale (4).

Auscultația abdomenului poate evidenția o absență completă a zgomotelor intestinale, ca în peritonita avansată sau ileusul dinamic de altă cauză. O accentuare a zgomotelor intestinale poate fi constatată în hiperperistaltismul asociat ocluziei intestinale sau al unei enterite. Pot fi constatate frecături în hipocondrul drept, în caz de perihepatită, metastaze hepatice, sau în hipocondrul stâng, în caz de perisplenită, infarct splenic (16). Prezența sufluri-lor abdominale poate indica o stenoză vasculară.

Examenul rectal, genital și al regiunii pelvine fac parte din examenul obiectiv al pacientului cu durere abdominală. Examenul rectal poate evidenția o tumoare, un abces sau o hemoragie ocultă. Pot fi identificate un proces inflamator pelvian, un chist ovarian torsionat, un fibrom uterin. Prezența unei patologii ginecologice trebuie exclusă la toate femeile cu durere abdominală.

Factori care pot modifica tabloul clinic al durerii abdominale

Vârsta, statusul mental și consumul de medicamente sunt cei mai frecvenți factori care pot influența tabloul clinic al pacientului cu durere abdominală (2). La vârstnici, febra poate să fie absentă sau redusă, iar semnele de iritație peritoneală pot fi minime, chiar în prezența unui viscer inflamat, situație întâlnită în colecistită sau apendicită. Demența sau orice alterare a statusului mental fac problematice anamneza și examenul obiectiv. Consumul de narcotice, sedative, alcool, cocaină, corticosteroizi poate afecta constatările obiective. Steroizii maschează febra, inflamația și determină euforie.

Peritonita, detectată rapid prin anamneză și examen obiectiv, necesită, de regulă, intervenție chirurgicală, dar nu întotdeauna. Pancreatita acută cu peritonită poate necesita tratament chirurgical sau medical, în funcție de circumstanțe. Colita ulcerativă complicată cu megacolon toxic poate evolua cu semne de iritație peritoneală. Într-un caz dat, poate fi dificilă diferențierea între o peritonită determinată de perforația colonului, o indicație clară de intervenție chirurgicală și o peritonită asociată colitei, o indicație posibilă de intervenție. Ruptura unui folicul de Graaf *(mittelschmertz* a autorilor germani) poate produce semne de iritație peritoneală, dar nu are indicație chirurgicală. Febra mediteraneană determină atacuri repetate, autolimitate, de peritonită sterilă și febră, putând mima apendicita sau colecistita.

Obstrucția acută a unui vas visceral, arteră sau venă, prin embolus, tromboză sau anevrism disecant, poate produce o durere abdominală acută severă, dar fără semne de iritație peritoneală, până când segmentul afectat se rupe. În acest caz, este preferabil ca intervenția chirurgicală să se efectueze înainte de apariția rupturii de organ, când semnele peritoneale sunt absente (2).

Explorări diagnostice

Examinările de laborator sunt indicate în raport cu suspiciunea clinică de boală, emisă în urma anamnezei și a examenului obiectiv. Acestea includ, de obicei, examinări biochimice, examene radiologice, ecografie, endoscopie, tomografie computerizată. Alte examinări, ca lavajul peritoneal, laparoscopia și laparotomia exploratorie pot fi necesare, ocazional. Numărul și tipul acestor examinări pot diferi în durerea abdominală acută, față de cea cronică. În principal, în durerea abdominală acută, numărul

examinărilor este mai redus și acestea sunt mai țintite. Durerea abdominală cronică poate necesita aplicarea extensivă a acestor examinări și/sau a altora, pentru precizarea diagnosticului.

Cauze ale durerii abdominale

Durerea abdominală poate avea cauze intraabdominale sau extraabdominale (tabelul II).

Tabelul II

Cauze ale durerii abdominale (6)

Intraabdominale

Peritonită generalizată
Perforație viscerală: ulcer peptic, diverticul colic, veziculă biliară
Peritonită bacteriană primitivă: pneumococ, streptococ, bacili enterici, tuberculoză
Peritonită nonbacteriană: chist ovarian rupt, ruptură de chist folicular
Febra mediteraneană (peritonita familială periodică)

Peritonită localizată
Apendicită
Colecistită
Ulcer peptic
Diverticulită Meckel
Enterită regională
Diverticulită acută a colonului
Colită: ulcerativă, amoebiană, bacteriană
Abces abdominal: postoperator: hepatic, pancreatic, splenic, diverticular, tubo-ovarian
Gastroenterită
Pancreatită
Hepatită: virală, toxică
Boală inflamatorie pelvină, perihepatită gonococică (sindrom Fitz-Hugh și Curtis)
Endometrioză
Limfadenită

Durere determinată de creșterea tensiunii la nivelul unui viscer
Ocluzie intestinală: aderențe, hernie, tumoare, volvulus, obstrucție fecală, invaginație
Hipermotilitate intestinală: colon iritabil, gastroenterită
Obstrucție biliară: litiază, stenoză, tumoare, paraziți, hemobilie
Obstrucție ureterală: calculi
Distensia capsulei hepatice: hepatita acută (toxică, virală), obstrucție coledociană, sindrom Budd-Chiari
Distensia capsulei renale: pielonefrită, obstrucție ureterală
Obstrucție uterină: neoplasm, naștere
Sarcină ectopică ruptă
Anevrism aortic

Ischemie
Angină sau infarct intestinal: stenoză arterială, embolism, poliarterită
Infarct splenic, hepatic
Torsiune: veziculă biliară, splină, chist ovarian, testicul, peritoneu, apendice epiploic
Necroză tumorală: hepatom, fibrom uterin

Neoplasme retroperitoneale

Extraabdominale

Toracice
Pneumonie
Embolie pulmonară
Pneumotorace
Empiem
Ischemie miocardică
Miocardită, endocardită
Esofagită, spasm esofagian
Ruptură esofagiană

Neurologice
Radiculită: tumori ale măduvei spinării sau ale nervilor periferici, leziuni degenerative ale coloanei vertebrale, herpes zoster
Tabes dorsalis
Epilepsie abdominală

Metabolice
Uremie
Diabet zaharat
Porfirie
Insuficiență corticosuprarenală acută

Toxice
Medicamente: intoxicație cu plumb etc.
Reacții de hipersensibilitate: înțepături de insecte, venin

Diverse
Contuzie, hematom sau tumoare musculară

Tabelul III

Clasificarea durerii abdominale în raport cu topografia (4,14-18)

Durere toracică de cauză esofagiană
Durere în etajul abdominal superior: esofag inferior, stomac, duoden, colon transvers, ficat, căi biliare, pancreas, splină
Durere în etajul abdominal mediu: patologie de intestin subțire, ischemie mezenterică
Durere în etajul abdominal inferior: colon, apendicită, diverticulită sigmoidiană, patologie ginecologică
Durere abdominală generalizată: peritonită difuză de orice etiologie, porfirie, poliserozită recurențială, nespecifică
Durere rectală și pelviană: fisură anală, fistulă anală, criză hemoroidală, prolaps rectal, abces perianal sau pararectal, proctalgia fugace, „sindrom de tensiune a planșeului pelvin" (prin mecanism de congestie vasculară venoasă, la femei)
Durere cu origine la nivelul peretelui abdominal: ruptură musculară, hematom, epiplocel, hernie, nevralgie
Durere de cauză extraabdominală: pneumonie bazală, nevralgie (deformarea coloanei vertebrale, artrită vertebrală, abces perineural sau paraspinal, nevrită, herpes zoster), porfirie, poliserozita familială recurențială, diabet zaharat, diverse endocrinopatii, boli hematologice
Durere abdominală nespecifică

Clasificarea durerii abdominale (1,2)

Clasic, durerea abdominală se poate clasifica în trei categorii (1,2):

- durerea abdominală acută;
- durerea abdominală cronică de cauză precizată:
  - intermitentă;
  - constantă sau cu agravare progresivă;
- durerea abdominală cronică funcțională.

Are importanță practică și clasificarea durerii abdominale în raport cu organul afectat (6) și topografia (tabelul III).

Durerea de cauză esofagiană

Leziunile esofagului produc de obicei durere retrosternală, localizată la nivelul segmentului afectat. Stimularea durerii cu sondă cu balonaș la diferite niveluri ale esofagului a demonstrat capacitatea pacientului de a indica cu mare acuratețe localizarea stimulului la nivelul acestui organ (6). Aplicarea stimulului la nivelul esofagului superior produce durere localizată la nivelul gâtului, iar stimularea esofagului distal produce durere localizată retroxifoidian. La unii pacienți, stimularea esofagului distal produce durere resimțită la nivelul esofagului proximal, dar reversul acestui aspect este neobișnuit. Stimularea mai puternică produce durere iradiată în spate, în treimea medie a toracelui posterior (6).

Durerea de cauză gastrică și duodenală

Stimularea experimentală sau durerea spontană cu origine la nivelul stomacului și al duodenului produc durere la nivelul epigastrului median. Durerea cu origine la nivelul bulbului poate conduce la apariția unei dureri la nivelul hipocondrului drept. Stimulii care au punctul de plecare mai jos, la nivelul duodenului, conduc la o durere resimțită la nivelul epigastrului inferior. Iradierea posterioară este comună și a fost observată atât în condiții experimentale, cât și în situații clinice.

Durerea cu origine la nivelul intestinului subțire, de la jejun și până la ileonul distal, se localizează periombilical. Dacă stimulul este suficient de puternic sau dacă sensibilitatea pacientului la durere este mai crescută, durerea poate iradia posterior, în regiunea lombară.

Ileonul

Afectarea ileonului sau alți stimuli de la acest nivel pot conduce la durere localizată periombilical, dar și durere iradiată la nivelul abdomenului inferior sau la nivelul hemiabdomenului drept.

Colonul

Durerea cu origine la nivelul colonului este imprecis localizată, la nivelul hemiabdomenului inferior. Stimularea rectului produce durere resimțită posterior, la nivelul sacrului.

Vezicula biliară și coledocul

Dilatarea experimentală a acestor structuri, la orice nivel, produce durere localizată în epigastru sau hipocondrul drept. Ambele se pot asocia cu durere iradiată posterior, interscapular sau interscapulovertebral unilateral. Sistemul biliar este inervat cu fibre de la nivelul T6 – T10, dar majoritatea aparțin dermatomerului T9. Deși inervația este bilaterală, majoritatea acestor fibre se asociază nervilor splanhnici drepți (6).

Pancreasul

Durerea cu origine la nivelul pancreasului este resimțită la nivelul epigastrului mediu sau stâng. Inervația este asigurată de fibre cu originea la nivelul T8 – T10. Afecțiunile pancreatice se acompaniază de obicei de durere iradiată posterior, la nivelul coloanei vertebrale, în porțiunea sa mijlocie. Durerea somatică resimțită la nivelul umărului stâng poate apărea ca rezultat al stimulării fibrelor de durere de la nivelul diafragmului stâng, în prezența unui proces inflamator localizat la nivelul cozii pancreasului.

Organele pelviene

Sensibilitatea dureroasă de la nivelul uterului este condusă de fibre derivate din plexurile S2-S4, prin intermediul plexului hipogastric. Uterul devine dureros prin distensie, contracție sau ca răspuns la obstrucție. Spre deosebire de alte organe solide, ovarul este insensibil la majoritatea stimulilor, deoarece nu are capsulă. Inflamațiile și tumorile ovariene sunt de obicei silențioase, cu excepția situației când se produce o strangulare prin torsiune sau o ruptură a unui chist (6).

Durerea abdominală acută și abdomenul acut

Durerea abdominală acută se referă la durerea cu o durată mai redusă de 24 de ore (1). Cauzele sunt foarte variate. Practic, toată patologia abdominală poate asocia, la un moment dat, durere abdominală acută, ca manifestare a bolii sau a unei complicații. Termenul de abdomen acut nu este echivalent cu termenul de abdomen acut chirurgical (1,12). Rolul medicului este de a stabili un diagnostic cât mai precis și cât mai rapid, deoarece acesta trebuie să conducă la un tratament țintit, chirurgical, medicamentos sau simptomatic (1,2,12).

Anamneza și examenul obiectiv reprezintă cheia diagnosticului. Ele pot sugera diagnosticul fie prin datele anatomice obținute rapid, fie cu ajutorul manifestărilor clinice asociate durerii sau prin asocierea tabloului clinic cu relațiile ocupaționale și sociale ale pacientului (2). Adesea, clinicianul poate diferența o condiție abdominală acută chirurgicală de una medicală numai după o anamneză și un examen obiectiv atente, dublate de investigații de laborator și examinări radiologice și/sau ecografice/ tomografice.

Analiza modului de debut al durerii abdominale, a rapidității cu care se instalează – debut acut instantaneu sau instalare rapidă (minute) sau gradată (ore) – reprezintă un element de primă importanță oferit de anamneză, în raport cu substratul și cu natura chirurgicală sau medicală a abdomenului acut (tabelul IV).

Cauzele cele mai frecvente de abdomen acut sunt prezentate în tabelul V.

Alte cauze intraabdominale de durere acută abdominală pot fi reprezentate de afecțiuni ginecologice (endometrioză, salpingită, abces tubo-ovarian, chist ovarian sau torsiune de ovar, sarcină ectopică), peritonită bacteriană spontană, ulcer peptic și dispepsie nonulceroasă, gastroenterită, hepatită virală și infecții hepatice, pielonefrită, cistită, limfadenită mezenterică, boli inflamatorii ale intestinului, dar și de afecțiuni funcționale: sindromul de intestin iritabil și pseudoobstrucția intestinală (1).

Durerea abdominală acută în circumstanțe particulare

Modul de prezentare a unor afecțiuni abdominale acute poate varia semnificativ în anumite circumstanțe, la extremele de vârstă – copil și vârstnic – sau în legătură cu sarcina și lăuzia. În aceste situații, informația bazată pe istoricul bolii și pe examenul obiectiv poate fi aleatoare. Probele biologice pot fi în limite normale, chiar în prezența unei patologii abdominale serioase. Aceste aspecte fac ca diagnosticul să întârzie, conducând la creșterea morbidității. De exemplu, rata medie a perforației apendiculare este de 10% în populația generală și crește la peste 50% la copilul mic (1).

La *populația pediatrică* cauzele de durere abdominală acută variază cu vârsta. În general, la vârsta copilăriei, cauzele cele mai frecvente de durere abdominală acută sunt apendicita acută și traumatismul abdominal. La copilul mic, cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de invaginație, pielonefrită, reflux gastroesofagian, diverticulită Meckel, enterită bacteriană sau virală. La copilul mare sunt mai frecvente diverticulita Meckel, cistita, pneumonia, enterita, limfadenita mezenterică și bolile inflamatorii ale intestinului. La adolescent sunt mai frecvente bolile inflamatorii pelvine, bolile inflamatorii ale intestinului și bolile adultului.

La *populația geriatrică* patologia biliară reprezintă 25% dintre cauzele de durere abdominală acută, urmată de durerea nespecifică, boli maligne, ocluzie intestinală, ulcer peptic complicat, hernie încarcerată. Apendicita este rară, dar este diagnosticată tardiv și se asociază cu o rată mare de morbiditate și mortalitate.

Sarcina pune probleme particulare în evaluarea durerii abdominale acute coincidente, prin dislocarea poziției normale a organelor, compromiterea examenului obiectiv, alterarea manifestărilor clinice și interferența cu mecanismele normale de localizare a infecției. Cauzele de durere abdominală acută și frecvența afecțiunilor sunt similare la gravide cu patologia abdominală la populația generală de aceeași vârstă. Cele mai frecvente cauze de abdomen acut din perioada sarcinii sunt apendicita, colecistita, pielonefrita și patologia anexială, inclusiv torsiunea de ovar și chistul ovarian rupt. Riscul de pierdere a sarcinii este asociat cu severitatea bolii și nu cu tratamentul, chiar dacă acesta este chirurgical. De exemplu, apendicita survine cu o frecvență de 7 la 10.000 de gravide. Apendicectomia pentru apendicită necomplicată determină pierderea sarcinii la 3% dintre cazuri. Acest procent crește până la 20% la pacientele operate pentru apendicită perforată. După colecistectomie, nașterea prematură apare la 7%, iar pierderea de sarcină la 8% dintre gravide (1).

Tabelul IV

Clasificarea cauzelor în raport cu topografia (4,14-18)

Durere cu debut acut **instantaneu**	Durere cu debut **gradat** (ore)
Ulcer perforat	Apendicită acută
Ruptură de abces sau hematom	Hernie strangulată
Ruptură esofagiană	Ocluzie intestinală joasă
Sarcină ectopică ruptă	Colecistită
Infarct de organ abdominal, miocardic sau pulmonar	Pancreatită
	Ulcer duodenal
Pneumotorace spontan	Gastrită
Ruptură sau disecție de anevrism aortic	Ulcer gastric
	Limfadenită mezenterică
Durere cu debut **rapid** (minute)	Ileită terminală (enterită regională, boală Crohn)
Perforație viscerală	Diverticulită Meckel
Strangulație de organ	Diverticulită sigmoidiană
Ocluzie intestinală înaltă	Colită ulcerativă
Pancreatită acută	Tumoare perforată (colon, stomac)
Colecistită acută; colică biliară	Abces intraabdominal
Infarct mezenteric	Sarcină ectopică înainte de ruptură
Colică renală sau ureterală	Avort complicat
Sarcină ectopică	Colică ureterală
Pneumonie	Cistită sau pielită
Ulcer peptic	Salpingită
Diverticulită	Prostatită
Apendicită acută (mai rar decât debutul gradat)	Retenție de urină
	Chist mezenteric
	Tumoare sau infarct al intestinului subțire

Tabelul V

Cele mai frecvente cauze de abdomen acut (1)

Apendicită acută	Ulcer duodenal perforat
Colecistită acută	Ocluzie intestinală
Pancreatită acută	Ischemie acută mezenterică
Diverticulită acută	Anevrism al aortei abdominale

În *postpartum*, durerea abdominală acută care survine în primele zile după naștere pune mari probleme de diagnostic, pentru că nu ne așteptăm la afecțiuni intercurente și pentru că examenul obiectiv poate crea confuzii, din cauza laxității peretelui abdominal, care elimină apărarea voluntară și involuntară. Cele mai importante afecțiuni cu semnificație chirurgicală sunt apendicita acută și ocluzia intestinală. Ocluzia poate fi determinată de aderențe după intervenții chirurgicale anterioare sau să fie în legătură numai cu modificările din sarcină. Ocazional, s-a observat la femeia în postpartum pseudoobstrucție colonică, cu dilatarea colonului proximal de flexura splenică, care poate conduce la cecostomie de urgență. Rareori, coborârea uterului în pelvis poate determina obstrucție, prin compresiunea colonului sigmoid (6).

Uneori, durerea abdominală acută poate avea cauze extraabdominale (tabelul VI).

Tabelul VI

Cauze extraabdominale de durere abdominală acută (1)

Cardiace: ischemie miocardică și infarct, miocardită, endocardită, insuficiență cardiacă congestivă;
Toracice: pneumonie, pleurodinie (boala din Bornholm), embolie sau infarct pulmonar, pneumotorace, empiem toracic, esofagită, spasm esofagian, ruptură esofagiană (sindromul Boerhaave);
Neurologice: radiculită, epilepsie abdominală, *tabes dorsalis;*
Metabolice: uremie, diabet zaharat, porfirie, insuficiență corticosuprarenală acută (boala Addison), hiperlipemie, hiperparatiroidism;
Hematologice: anemie hemolitică, purpură Henoch-Schonlein, leucemie acută;
Toxice: intoxicație cu plumb, reacții de hipersensibilitate după înțepătură de insectă, șarpe veninos;
Infecțioase: herpes zoster, osteomielită, febră tifoidă;
Diverse: contuzie, hematom sau tumoare musculară, sevraj la narcotice, febra mediteraneană, afecțiuni psihice, șoc caloric.

Tabelul VII

Cauze de durere abdominală cronică (1)

Durere cronică intermitentă
Mecanice
Obstrucție intestinală intermitentă (hernie, invaginație, aderențe volvulus)
Litiază biliară
Stenoză ampulară
Inflamatorii
Boli inflamatorii ale intestinului
Endometrioză/endometrită
Pancreatită cronică recurențială
Febră mediteraneană
Neurologice și metabolice
Porfirie
Epilepsie abdominală
Poliradiculonevrită diabetică
Compresiune sau invazie de rădăcini nervoase
Uremie
Diverse
Sindrom de intestin iritabil
Dispepsie nonulceroasă
Ischemie mezenterică cronică
Ruptură folicul de Graaf
Durere cronică constantă sau agravantă
Boli maligne
Abces
Pancreatită cronică
Boli psihice (depresie, boli psihosomatice)
Inexplicabile (durere abdominală cronică intratabilă)

Durerea abdominală cronică de cauză precizată

Sub această denumire sunt cuprinse durerile abdominale care evoluează de săptămâni, luni sau ani, care au o cauză diagnosticabilă (tabelul VII). Caracterul intermitent sau continuu al durerii constituie criteriul clasificării durerii cronice abdominale de cauză precizată în două categorii: intermitentă și continuă sau cu agravare progresivă (1,2,12).

Durerea abdominală cronică *intermitentă* se caracterizează prin episoade dureroase care pot dura minute, ore sau câteva zile, separate de intervale libere de simptom. La acești pacienți, istoricul amănunțit al cronologiei, localizării, caracterului durerii, al factorilor agravanți și al condițiilor care conduc la ameliorare, analiza atentă a simptomelor asociate, coroborate cu antecedentele personale patologice și examenul obiectiv, contribuie decisiv la conturarea diagnosticului pozitiv și diferențial al substratului. De exemplu, durerea stimulată de alimentație poate fi asociată ischemiei mezenterice cronice. Durerea asociată cu alterarea tranzitului intestinal și balonare poate avea drept cauză obstrucția intestinală recurentă. O durere de tip ulceros poate fi asociată cu dispepsia nonulceroasă sau cu pancreatita cronică recurențială. Durerea localizată în regiunea pelviană, care survine la intervale lunare, poate fi determinată de endometrioză.

Durerea *constantă,* care nu cedează, sau cu *agravare progresivă*, sugerează alte cauze. La acești pacienți este foarte important istoricul de slăbire, febră sau intervenții chirurgicale anterioare. Scăderea în greutate sugerează malignitatea sau malabsorbția. Pancreatita cronică se poate prezenta, de asemenea, cu durere cronică, constantă sau agravantă, și slăbire. Febra se poate asocia cu un abces abdominal ocult, cu boli autoimune sau hemopatii maligne, cum este limfomul.

Marea majoritate a pacienților cu durere abdominală cronică necesită investigații extensive pentru precizarea substratului. Investigațiile biochimice și imagistice trebuie să reflecte problemele de diagnostic pozitiv și diferențial ridicate de istoricul bolii și examenul obiectiv.

Scopul tratamentului la pacienții cu durere abdominală cronică este aplicarea tratamentului specific bolii. Tratamentul curativ nu este întotdeauna posibil. La acești pacienți intră în discuție tratamentul paliativ. Tratamentul paliativ poate consta în medicamente, intervenție chirurgicală sau suport psihologic. De exemplu, un pacient cu cancer de colon metastatic poate beneficia de excizia tumorii primitive, pentru tratamentul durerii asociată cu invazia locală sau ocluzie. Pacienții cu cancer avansat și icter mecanic pot beneficia semnificativ, în controlul simptomelor, de aplicarea unei tehnici de decompresiune biliară, chirurgicală, endoscopică sau percutană. Tratamentul paliativ poate fi obținut și cu mijloace farmacologice sau mecanice. Sunt adesea utilizate cu acest scop medicamentele analgezice, antidepresive, antiemetice, anxiolitice. Ablația nervoasă chimică sau chirurgicală sau stimularea nervoasă electrică transcutanată pot fi utile în controlul durerii (1,2,28). Strategia terapeutică trebuie să includă și simptomele asociate de ordin psihic și psihologic, printr-o abordare multidisciplinară, psihiatru, psihoterapeut, farmacist și asistent social, cu scopul de a controla durerea abdominală cronică și manifestările psihice și psihologice asociate (1,2).

Trebuie menționat faptul că, din această clasificare, unele dintre afecțiuni sunt actual încadrate la capitolul de tulburări gastrointestinale funcționale.

Durerea abdominală cronică funcțională

Definiție și încadrare

Durerea abdominală cronică funcțională (DAF) este definită ca o durere aproape continuă, localizată la nivelul abdomenului, dar fără legătură cu funcțiile digestive. În spatele acestei dureri nu a putut fi identificată o boală specifică și nu există o relație clară a durerii cu evenimentele fiziologice, ca alimentația și defecația. Această condiție nu are caracteristici de laborator și morfologice diagnosticabile, aspectele sale neurofiziologice abia încep să fie cunoscute, iar factorii psihosociali joacă un rol important în manifestările sale clinice (29,30).

Alte denumiri care au fost utilizate pentru acest sindrom includ: „durerea abdominală cronică idiopatică" (Buccini, Drossman 1987), „durerea abdominală cronică nediagnosticată" (Drossman 1986) sau „durerea abdominală cronică intratabilă" (Klein 1990) (2).

Printr-un consens internațional, durerea abdominală cronică funcțională este clasificată ca un subgrup al tulburărilor gastrointestinale funcționale (tabelul VIII) (29,30,31).

Epidemiologie

DAF nu a fost acreditată, în general, ca entitate diagnostică distinctă. Din acest motiv nu există date semnificative privind prevalența sindromului. Unii autori consideră că prevalența sa este mai redusă decât a sindromului de intestin iritabil (29). Alți autori consideră că este la fel de frecventă ca și litiaza biliară și mai frecventă decât cancerul de colon sau ciroza hepatică (2). Oricare ar fi prevalența DAF, este clar că este mai frecventă la femei (70%) și că acești pacienți sunt mari utilizatori de resurse medicale (2).

Patogeneză

DAF este explicată după modelul biopsihosocial (Engel 1977) (1). Determinismul său este multifactorial (1,29,30,32-35). Simptomele asociate cu DAF sunt rezultatul unei interacțiuni a factorilor multipli care acționează în interiorul și în jurul pacientului (2).

Tabelul VIII

Clasificarea de la Roma a tulburărilor gastrointestinale funcționale
(după Drossman și colab.,1990) (29,30,31)

A. Tulburări funcționale esofagiene
A1. Globus
A2. Sindrom de ruminație
A3. Durere retrosternală funcțională de origine probabil esofagiană
A4. Pirozis funcțional
A5. Tulburări esofagiene funcționale nespecifice

B. Tulburări funcționale gastroduodenale
B1. Dispepsie funcțională
B1a. Dispepsie de tip ulceros *(ulcer-like)*
B1b. Dispepsie de tip dismotilitate *(dysmotility-like)*
B1c. Dispepsie de tip reflux *(reflux-like)*
B1d. Dispepsie funcțională nespecifică
B2. Aerofagie

C. Tulburări funcționale intestinale
C1. Sindrom de intestin iritabil
C2. Balonare funcțională
C3. Constipație funcțională
C4. Diaree funcțională
C5. Tulburări intestinale funcționale nespecifice

D. Durerea abdominală funcțională (DAF)
D1. Sindromul durerii abdominale funcționale
D2. Durerea abdominală funcțională nespecifică
E. Durerea funcțională biliară
E1. Diskinezia sfincterului Oddi

F. Tulburări funcționale anorectale
F1. Incontinență funcțională
F2. Durere anorectală funcțională
F2a. Sindromul mușchiului ridicător anal
F2b. Proctalgia fugace
F3. Dissinergia planșeului pelvin
F4. Tulburări anorectale funcționale nespecifice

Prin prisma acestui model, există căi și mecanisme care să explice DAF, în termeni de dereglare a funcției axului SNC-sistem nervos enteric la diferite niveluri, mai degrabă decât o boală psihiatrică sau structurală a tractului gastrointestinal. Există date care arată că circuitul nervos din DAF primește contribuții mai multe de la nivelurile centrale, afectiv și apreciativ, decât de la căile senzitive periferice (29). Pe de altă parte, deoarece DAF nu este asociată cu boli viscerale sau tulburări de motilitate evidente, a fost evocat rolul sensibilității viscerale în explicarea acestui sindrom (1,29,30,32-36). Această ipoteză oferă o bază pentru explicarea faptului că pacienții dezvoltă durere abdominală la stimuli subliminali, ca alimentația sau administrarea unui medicament (30).

Rămâne de precizat: dacă durerea abdominală cronică este rezultatul sensibilizării determinate de operații sau traumatisme anterioare (30,37,38); dacă intervențiile terapeutice precoce fie la nivel periferic (pe calea receptorilor aferenți antagoniști), fie pe cale centrală (prin agenți psihofarmacologici sau psihologici) pot preveni dezvoltarea sindromului cronic dureros; rolul potențial al intervențiilor psihologice în inversarea sensibilității viscerale.

Evaluare clinică

Evaluarea clinică a pacientului cu DAF trebuie să includă criteriile de diagnostic citate și să nuanțeze prezentarea acestora (tabelul IX); de asemenea, trebuie completată cu evaluarea psihologică și psihosocială. Tulburările de comportament trebuie atent urmărite în timpul interviului (29,30).

Examenul obiectiv constată, în mod caracteristic, lipsa semnelor de boală sau de severitate a unei afecțiuni.

Explorări diagnostice

Utilizarea testelor de laborator pentru excluderea unui alt diagnostic trebuie individualizată în raport cu vârsta, antecedentele personale și familiale, datele examenului obiectiv și investigațiile anterioare. Dacă pacientul este la primul diagnostic, examinările simple de laborator vor putea exclude cele mai multe cauze organice de durere. Acestea pot include un bilanț hematologic și biochimic, o ecografie și o sigmoidoscopie. Vor fi cerute și alte examinări dacă s-au găsit anomalii. Uneori, în cursul acestor examinări pot fi identificate anomalii minore, ca un chist hepatic sau renal. În aceste situații va trebui căutată relevanța acestor constatări în raport cu simptomatologia, pentru a nu induce o idee de boală.

Diagnostic

Așa cum s-a menționat, examenul obiectiv și examinările de laborator sunt tipic negative. DAF are elemente de diagnostic pozitiv, însă presupune și excluderea unei patologii organice sau funcționale, dar de altă factură. Diagnosticul medical trebuie completat cu diagnosticul psihosocial, pentru că abordarea acestor pacienți este complexă și multidisciplinară (29,30,39,40).

Tratament

Tratamentul pacienților cu DAF este dificil și depinde de stabilirea unei relații medic-pacient eficiente (29,30,39-43).

Scopul tratamentului este de a limita investigațiile și tratamentele inutile, de a înțelege motivația pacientului de a cere tratament constant și de a oferi un suport emoțional și îngrijire continuă, mai degrabă decât a sconta „vindecarea" (29). În acest scop, medicul va trebui să identifice următoarele aspecte: 1. data debutului și circumstanțele; 2. atitudinea pacientului față de boală și medici, dar și față de rezultatele tratamentelor anterioare; 3. anxietatea și depresia; 4. gradul suferinței în raport cu severitatea durerii.

Metode de tratament

Medicul trebuie să explice planul de tratament prin raportare la următoarele repere: 1. „Accept că dumneavoastră aveți această durere". 2. „Sunt, de asemenea, convins că nu sunt necesare alte investigații". 3. „Scopul nostru acum este să ne concentrăm asupra tratamentului, mai degrabă decât să ne așteptăm la vindecare". 4. „Scopul principal al tratamentului nostru este să vă ajutăm să vă îmbunătățiți activitățile zilnice, în ciuda durerii" (29).

Medicul trebuie să discute în detaliu cu pacientul sau cu un aparținător despre cum pot fi crescute gradat activitățile zilnice. Tratamentul medicamentos trebuie rationalizat, cu scopul de a-l reduce la un minim necesar. Dacă pacientul ia un amestec de narcotice, analgezice și tratament pentru colon iritabil, trebuie să înceteze.

Antidepresivele au proprietăți analgezice recunoscute. Antidepresivele cu efect predominant pe neurotransmiterea serotoninică (amitriptilina, fluoxetine) pot influența durerea (29). Hipnoterapia și psihoterapia formală sunt puțin eficiente în tratamentul abdomenului dureros funcțional, spre deosebire de colonul iritabil (29,42). Se poate lua în discuție necesitatea trimiterii pacientului la o clinică de tratament comportamental al durerii, acolo unde un asemenea serviciu este disponibil (29,43).

Tabelul IX

Durerea abdominală funcțională: criterii de diagnostic (2)

Definiție
1. Durere abdominală cu durată de peste 6 luni, continuă sau cu mici intermitențe
2. Nu există dovezi pentru un substrat fiziopatologic care ar putea explica simptomatologia, după un bilanț diagnostic exhaustiv

Aspecte caracteristice

Antecedente personale
Abuz fizic sau sexual în copilărie
2. Multiple procedee și/sau intervenții chirurgicale, de obicei cu rezultat negativ
3. Multiple acuze somatice, inclusiv durere în afara abdomenului

Comportamentul durerii abdominale
1. Nu variază ca intensitate, caracter sau localizare, ca răspuns la stări fiziologice ca defecația sau alimentația sau, dacă se modifică, modificarea este impredictibilă
2. Descrierea este dramatică sau idiosincrazică
3. Poate fi declanșată sau exacerbată de factori psihologici
4. Se asociază cu interferențe majore între pacient și familie sau locul de muncă
5. Nu răspunde la tratamente uzuale

Aspecte psihologice
1. Depresie, anxietate sau preocupare față de durere
2. Comportament de tip „bolnav"
3. Personalitate predispusă la durere *(pain-prone personality)*
4. Prevalență ridicată a unor tulburări depresive, de somatizare, ipohondrie

Consultarea unui psihiatru trebuie avută în vedere dacă pacientul prezintă depresie severă, idei de suicid, o părere falsă despre durere, nesiguranță în raport cu un diagnostic psihiatric sau tulburări grave de personalitate. De altfel, majoritatea pacienților refuză consultul psihiatric și gastroenterologul va fi pus în situația de a îngriji bolnavul singur. Planul de tratament va fi un succes, dacă pacientul va rămâne pe lângă un singur doctor, își va îmbunătăți activitățile zilnice și nu va mai cere alte investigații.

Bibliografie

1. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Abdominal pain, including the acute abdomen. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders 1998; 80-89.

2. Klein KB, Mellinkoff SM. Approach to the patient with abdominal pain. In: Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott 1990; 660-680.

3. Păunescu-Podeanu A. Baze clinice pentru practica medicală. București: Editura Medicală 1986; 77-438.

3a. Georgescu D. Durerea abdominală. În *Dicționar de semeiologie medicală*. București: Editura Național 1999; 87-92.

4. Haubrich WS. Abdominal pain. In: Haubrich WS, Schaffner F (eds.) *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia; WB Saunders 1995; 11-29.

5. Ockner RK. Introduction to gastrointestinal diseases. Abdominal pain. In: Bennett JC, Plum F. eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia WB Saunders 1996; 628-629.

6. Way LW. Abdominal pain. In: Sleisenger M, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia; WB Saunders 1989; 238-257.

7. Kruger L. Somatic and visceral afferent innervation: neuroanatomical and neurochemical considerations. In: Mayer EA, Raybould HE eds. *Pain research and clinical management (vol 9). Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Amsterdam: Elsevier 1993; 29-34.

8. Grundy D, Richards W. Vagal and spinal afferent innervation: role in sensation and reflex regulation of upper gastrointestinal function. In: Mayer EA, Raybould HE eds. *Pain research and clinical management (vol 9). Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Amsterdam: Elsevier 1993; 37-43.

9. Janig W, Haupt-Schade P, Kohler W. Afferent innervation of the colon: the neurophysiological basis for visceral sensation and pain. In: Mayer EA, Raybould HE eds. *Pain research and clinical management (vol 9). Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Amsterdam: Elsevier 1993; 71-85.

10. Grundfest-Broniatowski S. Abdominal pain. In: Farmer RG, Achkar E, Fleshler B. *Clinical gastroenterology.* New York: Raven Press 1983; 45-53.

11. DeDombal FT. Patterns of pain in gastrointestinal disease. In: Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW. *Diseases of the gut and pancreas.* Oxford: Blackwell Scientific Publications 1987; 26-40.

12. Pascu O. Durerea abdominală. In: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Editura Tehnică 1996; 48-56.

13. Stanciu C ed. Semiologie medicală de bază. Durerea abdominală. Iași. Ed Junimea 1991; 71-73.

14. Hegglin R. Diagnosticul diferențial al bolilor interne. Durerile abdominale. București: Editura Medicală 1964; 566-622.

15. Săvulescu V. Diagnosticul durerii abdominale. În: Rîmniceanu R ed. *Diagnosticul bolilor interne.* București: Editura Medicală 1973; 160-177.

16. Suteanu St eds. Diagnosticul și tratamentul bolilor interne. Durerea abdominală. București: Editura Medicală 1982; 482-497.

17. Bolosiu HD. Semiologie medicală. Durerea abdominală. Cluj-Napoca: Medex 1997; 287-297.

18. Gligore V. Semiologie medicală. Durerea abdominală. București. Editura Didactică și Pedagogică 1972; 591-595.

19. Hațieganu-Goia eds. Tratat elementar de semiologie și patologie medicală. Durerile abdominale. Sibiu: Tipografia Cartea Românească din Cluj 1941; 55-60.

20. Goia I ed. Propedeutica medicală. Durerile abdominale. București: Editura Didactică și Pedagogică 1970; 317-325.

21. Vlaicu R, Mureșan I, Macavei E. Practica urgențelor medicale. Durerile abdominale. Cluj Napoca. Ed Dacia 1978; 43-48.

22. Sâmpelean D, Sâmpelean M, Motocu M et al. Semiologie medicală. Durerea abdominală. București: Casa Cărții de Știință 1997; 107-121.

23. Pandele GI. Semiologie medicală. Durerea abdominală. Iași: Tipografia UMF 1994; D13-D23.

24. Moldovan T. Semiologie clinică medicală. Durerea abdominală. București. Ed Medicală 1993; 177-179.

25. Branea I, Mancaș S. Medicină internă de ambulator. Interpretare și atitudine în fața unei dureri abdominale. Timișoara: Helicon 1996; 205-223.

26. Riviș IA. Semiologie medicală. Durerea abdominală. Timișoara: Ed Mirton 1997; 298-301.

27. Egon O, Bratu D. Semiologie medicală. Durerea abdominală. Tg Mureș: Tipografia IMF 1991; 261-266.

28. Arseni C, Oprescu I. Durerea. Principii și tehnici neurochirurgicale în durerile zise „intratabile". București: Editura Didactică și Pedagogică 1982; 163-188.

29. Thompson WG, Creed F, Drossman DA et al. Functional bowel disease and functional abdominal pain. Gastroenterol Int 1992; 2: 75-91.

30. Drossman DA. Chronic functional abdominal pain. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* Philadelphia: WB Saunders 1998; 90-97.

31. Dumitrașcu DL, Pascu O. Dispepsia funcțională. Cluj-Napoca: Dacia 1999: 20-23.

32. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Dig Dis Sci 1993; 38: 1569-1580

33. Drossman DA. Editorial: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. J Clin Gastroenterol 1996; 22: 252-254.

34. Mayer EA, Gebhart GF. Functional bowel disorders and the visceral hyperalgesia hypothesis. In: Mayer EA, Raybould HE eds. *Pain research and clinical management (vol 9). Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Amsterdam: Elsevier 1993; 3-27.

35. Malagelada JR. Altered visceral sensation in functional dyspepsia and related syndromes. In: Mayer EA, Raybould HE eds. *Pain research and clinical management. Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Amsterdam: Elsevier 1993; (vol 9), 55-59.

36. Read NW. Visceral afferent innervation and functional bowel disease: evidence for dyssensation and altered reflex function. In: Mayer EA, Raybould HE eds. *Pain research and clinical management. Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Amsterdam: Elsevier 1993: (vol 9), 87-96.

37. Drossman DA, Talley NJ, Leserman J et al. Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness. Ann Intern Med 1995; 123: 782-794.

38. Drossman DA, Li Z, Leserman J et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. Gastroenterology 1996; 110: 999-1007.

39. Drossman DA. Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. Ann Intern Med 1995; 123: 688-697.

40. Sloth H, Jorgensen LS. Chronic non-organic upper abdominal pain: diagnostic safety and prognosis of gastrointestinal and non-intestinal symptoms. Scand J Gastroenterol 1988; 23: 1275-1280.

41. Malone MD, Strube MJ. Meta-analysis of non-medical treatments for chronic pain. Pain 1988; 34: 231-244.

42. Guthrie E, Creed F, Dawson D et al. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. British Journal of Psychiatry 1993; 163: 315-321.

43. Arseni C, Oprescu I. Durerea. Psihiatria, hipnoza și acupunctura în controlul durerilor. București: Editura Didactică și Pedagogică 1982; 189-191.

DISPEPSIA ORGANICĂ

Dan Olteanu

Cadru nosologic

Dispepsia reprezintă un grup de manifestări digestive superioare care apar în relație cu actul alimentar: durere sau disconfort epigastric sau în abdomenul superior, distensie abdominală, senzație de „digestie lentă", sațietate precoce, plenitudine postprandială, pirozis, greață, vomă, anorexie, eructații, regurgitații, borborisme, flatulență, intoleranță la anumite alimente.

Gruparea acestor manifestări diferă de la un bolnav la altul. Dispepsia care se manifestă prin durere de tip ulceros s-a denumit „dispepsie ulceroasă", iar cea care evoluează cu pirozis „dispepsie de tip boală de reflux gastroesofagian (BRGE)". Se descriu, de asemenea, „dispepsia prin tulburări ale motilității gastrice" și „dispepsia nespecifică", în care gruparea manifestărilor nu permite încadrarea în nici una dintre grupele de mai sus.

Dispepsia afectează peste 25% din populația adultă. Dispepsia poate fi organică sau funcțională. „Dispepsia neinvestigată" și „dispepsia funcțională" sunt noțiuni diferite; dispepsia funcțională este o dispepsie investigată, inclusiv prin endoscopie, la care cauzele organice au fost excluse. Dispepsia funcțională se definește (1) prin prezența a trei elemente, timp de cel putin 12 săptămâni (nu neapărat consecutive) în cursul a 12 luni precedente:

- dispepsie persistentă ori în episoade recurente;
- absența unei cauze organice (folosind și endoscopia);
- absența sindromului de intestin iritabil (SII) = absența ameliorării durerii abdominale cu defecația sau a modificării frecvenței ori formei scaunului.

Dispepsia are o cauză organică în mai puțin de 50% dintre cazuri (fig. 1). Dispepsia organică are cel mai frecvent ca substrat ulcerul peptic, care explică 15-25% dintre dispepsii, și boala de reflux gastroesofagian întâlnită în 5-15% dintre dispepsii. Numeroase alte cauze explică restul dispepsiilor – tabelul I – (2,3,4).

Etiologia dispepsiei organice (tabelul I)

Ulcerul peptic explică 15-25% dintre dispepsii. Dintre dispepsiile de tip ulceros (durere „tipică „ulceroasă), 30-60% nu au ulcer (5).

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) – includerea BRGE în sfera dispepsiei este controversată. Dacă simptomele de reflux GE (pirozis, regurgitații) se includ în sfera dispepsiei, prevalența dispepsiei este 32-54%. Sunt însă specialiști care consideră că simptomele de reflux GE, chiar dacă sunt manifestare dominantă, nu ar trebui etichetate „dispepsie", caz în care prevalența dispepsiei scade la 14-26% (6).

Cancerul gastric explică numai 1-3% dintre dispepsii (7,8,9), chiar dacă se ia în considerare și cancerul de esofag.

Într-un studiu recent (7), prevalența corectă a cancerului gastric la dispeptici sub 45-50 de ani a fost de 1,05‰ (0,1%). De aceea se acceptă că endoscopia imediată nu este obligatorie la dispepticii sub 45 de ani în lipsa unor manifestări alarmante; numărul de cancere gastrice care vor trece nedepistate este nesemnificativ.

Cauzele dispepsiei organice – modificat după MC Quaid (5)

Bolile tubului digestiv – Ulcer peptic 15 – 25 % – Boala de reflux GE* 5 – 15 % – Cancer gastric 1 – 3 % – Sindromul intestinului iritabil – Gastropareza – ***Alte boli digestive:*** ischemia intestinală cronică, parazitoze *(Giardia lamblia, Strongioides, stercoralis),* malabsorbția carbohidraților (lactoza, fructoza), volvulus gastric cronic, enteropatia glutenică, b. Crohn, amiloidoza stomacului și a intestinului subțire, b. Menetrier, gastroenterita eozinofilică, sarcoidoza, gastrita virală** și fungică, tuberculoza și sifilisul gastric ***Boli hepato-biliare și pancreatice*** Litiaza biliară. Dischinezia de sfincter Oddi Ciroza Pancreatita cronică Cancerul pancreatic ***Neoplasmul intraabdominal*** ***Boli extradigestive*** Insuficiența cardiacă Cardiopatia ischemică dureroasă Diabetul zaharat	Boli tiroidiene (hipo- și hipertiroidie) Boli paratiroidiene Boli de colagen. Vasculite Sarcina Insuficiența renală (acută, cronică) **Dispepsia prin intoleranță alimentară** Alcool, cafea, băuturi cu pH scăzut, citrice, condimente, lapte și alți carbohidrați în malabsorbție (sorbitol, fructoză) ***Dispepsia prin intoleranța medicamentelor*** Aspirina și alte AINS*** Antibiotice (macrolide, metronidazol) Teofilina Digoxina Corticosteroizi Fier Clorura de K^+ Niacina Gemfibrozil Narcotice Chinidina Colchicina Estrogeni Levodopa Manitol (malabsorbția carbohidraților)

*GE = gastroesofagian
**gastrita cu citomegalovirus
***AINS = antiinflamatorii nesteroidiene

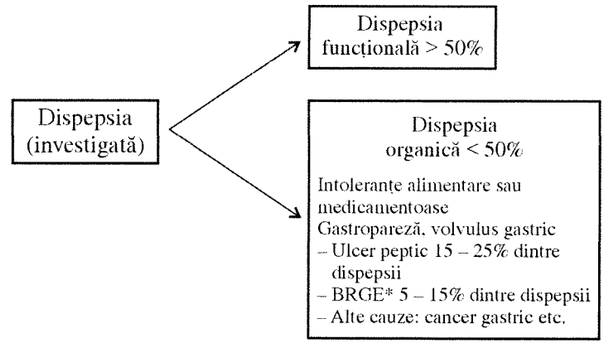


Fig. 1. Clasificarea dispepsiei.
*BRGE = boala de reflux gastroesofagian

Indicația endoscopiei imediate a fost justificată prin posibilitatea de a depista cancerul gastric precoce la dispepticii sub 45 de ani. Această șansă este puțin probabilă întrucât numai 2% dintre cancerele gastrice se întâlnesc sub 45 de ani; 98% dintre cancere afectează persoanele de peste 45 de ani. Nu există studii prospective randomizate care să demonstreze că diagnosticul de cancer gastric precoce prelungește viața. Un cancer gastric avansat are manifestări alarmante (tabelul II), care impun endoscopia imediată la orice vârstă. Dintre bolnavii cu cancer gastric simptomatic, 94% reprezintă stadii avansate și numai 10% supraviețuiesc 5 ani (5).

Tabelul II

Manifestări alarmante care la bolnavul dispeptic sugerează o boală organică (subliniat, cele mai frecvente)

Vârsta ≥ 50 ani	Tumoare abdominală
Disfagia	Hemoragie digestivă sau hemoragii oculte
Odinofagia	Anemie
Anorexia	Icter
Vărsăturile persistente	Ascită
Durerea constantă sau severă ori iradiată în spate	Hepatomegalie
Istoric familial de cancer	Splenomegalie

Recent, ca vârstă „prag" a fost propusă cea de 50 de ani, și chiar cea de 55 de ani (10); cancerul gastric este foarte rar sub 55 de ani și nu este necesară endoscopia sub 55 de ani în lipsa simptomelor alarmante (10).

Când apare la persoane sub 55 de ani, cancerul gastric are în 93% dintre cazuri manifestări alarmante, iar în cancerul fără manifestări alarmante de obicei există deja metastaze ganglionare la intervenția chirurgicală. Cei mai mulți specialiști apreciază că pragul de 50 de ani este cel mai rezonabil, acesta situându-se între pragul de 45 de ani inițial propus și cel de 55 de ani recent propus.

Gastropareza se manifestă prin durere abdominală postprandială, greață, vărsături, senzație de sațietate precoce. În caz de vărsături persistente fără cauză aparentă, scintigrafia gastrică poate evidenția gastropareza și alte tulburări de motilitate gastrică (hipomotilitate antrală). Gastropareza se întâlnește în diabet, postvagotomie, sclerodermie, boli neurologice, rezecții gastrice sau poate fi idiopatică.

Se pot obține ameliorări cu prokinetice. Metoclopramidul 40 mg/24 h în 4 prize are efecte adverse, iar eficiența este diferită de la caz la caz. Cisapride, 10 mg de 4 ori/zi este mai eficient, însă nu mai trebuie folosit din cauza morților subite prin aritmie cardiacă pe care le poate provoca, mai ales la concentrații ridicate, cum se întâmplă în asocieri medicamentoase cu macrolide.

Eficiența prokinetică gastrică a agoniștilor kapa opioizi (trimebutină) este redusă. Eritromicina 750 mg/24 h, în 3 prize, are efect pe moment, dar efectul pe termen lung nu este stabilit.

Sindromul intestinului iritabil (SII) poate fi însoțit de manifestări dispeptice. Deși el însuși este o tulburare funcțională, SII se exclude prin definiție din sfera dispepsiei funcționale.

Alte boli ale tubului digestiv – ischemia intestinală cronică se prezintă uneori ca o dispepsie postalimentară; malabsorbția din enteropatia glutenică se manifestă uneori inițial ca o dispepsie (flatulență), ca și alte afecțiuni (tabelul I).

Boli hepatice, biliare, pancreatice – mulți pacienți cu litiază colecistică necomplicată se plâng de flatulență, meteorism, disconfort abdominal, intoleranță la grăsimi. Aceste manifestări dispeptice „de tip biliar" persistă adesea după colecistectomie. Dispepsia după colecistectomie a fost explicată prin absența colecistului, iar cea înainte de colecistectomie ar avea același substrat, întrucât un colecist plin cu calculi poate fi considerat ca și absent. Astăzi, majoritatea specialiștilor admite că dispepsia din litiaza biliară se explică prin cauze extrabiliare: dispepsie funcțională, sindrom de intestin iritabil etc. (11,9). „Gustul amar", reclamat adesea, nu are legătură cu bolile biliare și este de obicei expresia tulburărilor nevrotice. Legătura dintre dispepsie și litiaza biliară rezultă din existența frecventă atât a dispepsiei, cât și a litiazei biliare și evoluția lor concomitentă, fără o relație cauză – efect (9). Litiaza colecistică necomplicată nu mai trebuie acceptată ca o cauză a dispepsiei (9).

Nici colecistita acută nici colica biliară nu trebuie etichetate dispepsii. Ele sunt evenimente acute, dramatice, cu manifestări caracteristice. În schimb, dischinezia de sfincter Oddi și calculul de coledoc pot explica o dispepsie.

Ciroza se poate prezenta cu manifestări nespecifice, dispeptice: meteorism postprandial, flatulență, intoleranță la grăsimi, dureri în abdomenul superior (hipocondrul drept), tendință la diaree. Ele au fost puse în relație cu insuficiența sintezei de săruri biliare, dar fără dovezi ferme. Dispepsia poate fi manifestarea pancreatitei cronice (durere, malabsorbție), a cancerului pancreatic (durerea poate fi inițial moderată, nespecifică), a pancreatitei acute (durere, greață, vome). Orice bolnav cu cancer intraabdominal se poate adresa medicului pentru dispepsie.

Dispepsia apare în numeroase boli extradigestive: sarcină, insuficiență renală (greață, vărsături), insuficiența cardiacă globală, ischemia miocardică (disconfort epigastric recurent ca manifestare a angorului), diabetul (gastropareza), bolile tiroidiene (greață, vărsături, diaree) etc. (tabelul I).

Dispepsia în intoleranța unor alimente sau medicamente – alimentele pot genera dispepsie prin distensia stomacului și iritația mucoasei, cu stimularea receptorilor gastrici, încetinirea evacuării stomacului, hiperproducție de gaze stocate în intestin, tulburări motorii intestinale. Pirozisul poate fi provocat de cafea, mentă, băuturi alcoolice, sucuri acide. Gastrita poate fi provocată de alcool.

Medicamentele afectează mucoasa (mecanismul local sau antiprostaglandinic la medicația antiinflamatorie nesteroidiană), perturbă motilitatea stomacului, generează boala de reflux gastroesofagian. De asemenea, alimentele pot fi alergene, iar intoleranța medicamentelor poate fi de tip idiosincrazic.

Diagnostic și orientare terapeutică

Istoricul este util în ceea ce privește consumul unor medicamente (AINS) sau al alcoolului, în diagnosticul bolii de reflux esofagian, al sindromului de intestin iritabil și al ulcerului peptic. Exceptând consumul de alcool ori medicamente, specificitatea și sensibilitatea istoricului în ceea ce privește diagnosticul etiologic al dispepsiei este redusă (12).

Istoricul aduce puține date ferme pentru a distinge o dispepsie organică de cea funcțională.

Nici subgrupele dispepsiei nu aduc un sprijin semnificativ (12). Se admite că dispepsia de tip ulceros sugerează ulcerul, cea de „tip boală de reflux GE" sugerează refluxul, iar cea prin tulburări de motilitate gastrică sugerează gastropareza, dar peste 50% dintre dispeptici pot fi clasați concomitent în cel puțin 2 subgrupe. De asemenea, manifestările se modifică pe parcursul evoluției, obligând la încadrarea în altă subgrupă (6,13). O situație particulară o are pirozisul, care atunci când este manifestarea dominantă „dispepsie tip BRGE" permite un diagnostic clinic de boală de reflux gastroesofagian. Și în acest caz însă, rata de eroare este destul de ridicată (14): 50% dintre bolnavii cu pirozis și regurgitații nu au boală de reflux esofagian, iar 50% dintre cei cu BRGE demonstrată nu au pirozis și se prezintă cu alte manifestări ale dispepsiei.

Când istoricul evidențiază la un bolnav *simptome* sau *elemente* denumite *alarmante,* sugerează o boală organică: vârsta 50 de ani, disfagia sau odinofagia, pierderea ponderală în timp, vărsături repetate în antecedente, anorexia, istoric familial de cancer (mai ales gastric), durere constantă ori severă sau care iradiază în spate, hemoragie digestivă în antecedente.

Examenul fizic poate evidenția *semne alarmante* care sugerează o boală organică: tumoare intraabdominală, hepatosplenomegalie, hemoragie digestivă sau hemoragii oculte, anemie, icter, ascită, denutriție (bolnav subponderal).

Explorări diagnostice

Alături de testele care se efectuează de rutină la orice bolnav, la cel dispeptic pot fi necesare: endoscopia digestivă superioară, testarea pentru *H. pylori,* ecografia și tomografia computerizată, scintigrafia gastrică, monitorizarea pH-ului esofagian.

Endoscopia digestivă superioară este proba de primă alegere. Se admite obligativitatea ei, de la început, la bolnavii peste 50 de ani sau în prezența manifestărilor alarmante (tabelul II). La o dispepsie fără manifestări alarmante și sub vârsta de 50 de ani se recomandă abținerea de la endoscopia inițială și instituirea terapiei empirice pentru 1-2 luni, cu medicație antisecretorie gastrică: blocanți de receptori H_2, sau, de preferat, inhibitori de pompă de protoni (IPP). Se poate asocia medicație prokinetică.

Pentru această atitudine pledează următoarele argumente: 66% dintre endoscopiile superioare sunt negative la dispepticii sub 45-50 de ani; endoscopia are cost ridicat și comportă riscuri; BRGE este rară la tineri, iar dacă există, cedează în 1-2 luni de terapie empirică cu IPP; peste 50% dintre dispepsii sunt funcționale și sunt tratate oricum cu IPP (15,16); ulcerul peptic răspunde la IPP; cancerul gastric este foarte rar sub 50 de ani și o întârziere de câteva săptămâni în diagnostic nu afectează rezultatele terapiei.

Testarea pentru Helicobacter pylori (Hp) – la Consensul European I, din 1997, de la Maastricht (17), s-a recomandat ca la dispepticii neinvestigați, sub 45 de ani și în absența manifestărilor alarmante (tabelul II) să nu se efectueze endoscopia de la început și să se efectueze un test neinvaziv (test serologic, test respirator) pentru Hp. Cei găsiți Hp^+ și cei care nu au fost tratați anterior pentru Hp vor primi ambulator tratament pentru eradicarea Hp. S-a propus chiar ca terapia anti-Hp să se efectueze la toți dispepticii, chiar fără testarea pentru Hp, deoarece testele pentru evidențierea Hp nu sunt disponibile curent; această optică nu este ideală și majoritatea se situează pe poziția: „testează și tratează". Bolnavii Hp pozitivi au o probabilitate mai mare de a prezenta leziuni endoscopice, dar nu este necesar să cunoaștem leziunea dacă terapia de eradicare asociată cu IPP vindecă

dispepsia: beneficiază cca 20% dintre dispepticii Hp+ care au ulcer, beneficiază și cca 20% dintre cei cu dispepsie funcțională, se reduce probabil riscul de cancer gastric (18).

Strategia „testează și tratează" se justifică economic, dar, deși este susținută de mulți specialiști (17,19,20,21), nu este unanim acceptată. Mai multe studii nu găsesc vreun avantaj prin testarea și apoi eradicarea Hp la cei Hp+ (7,22,23) și promovează atitudinea: „nu întreba și nu spune". Controversa între cele 2 atitudini *(„test and treat"* versus *„don't ask don't tell" strategy)* poate fi clasată rațional, lăsând terapia anti-Hp de la caz la caz la aprecierea medicului (5,14,22,24).

Ecografia abdominală se indică pentru a depista o litiază biliară, bolile pancreatice, hepatice, tumori intraabdominale.

Tomografia computerizată se indică la cei cu manifestări alarmante care sugerează o cauză organică a dispepsiei și la care testele de rutină, endoscopia și ecografia nu au elucidat etiologia.

Dispepsie

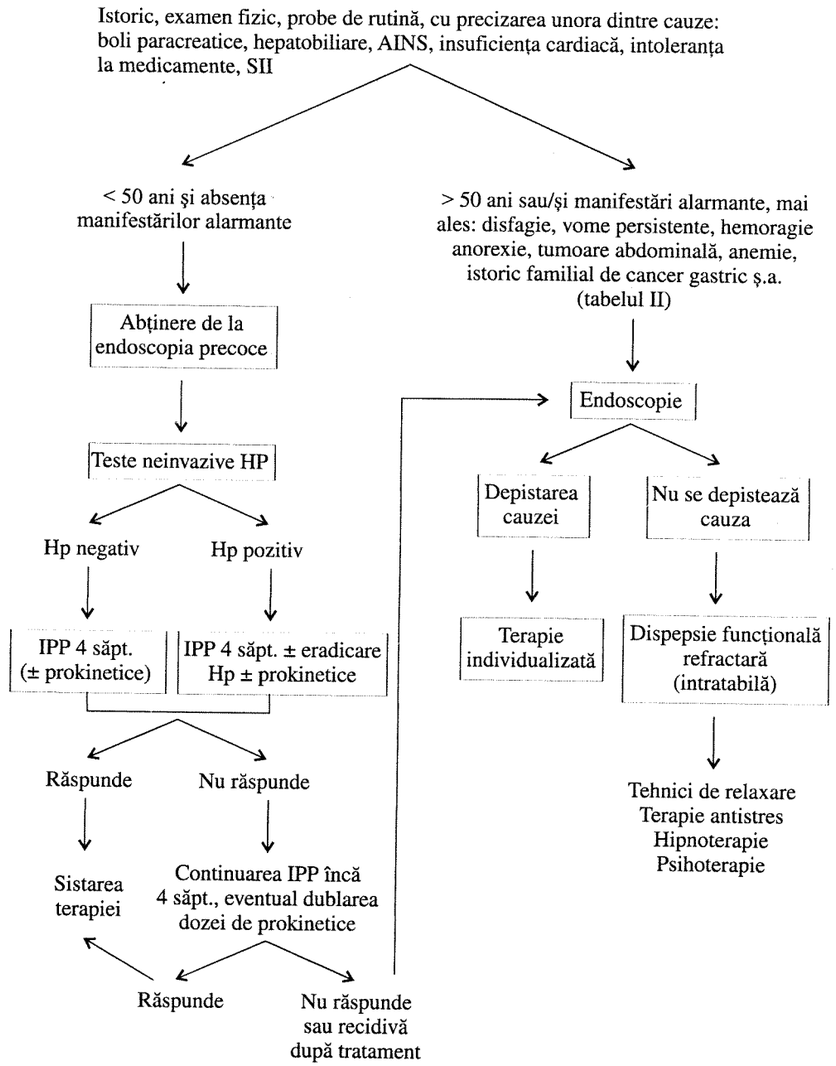


Fig. 2. Strategia diagnostică în disepsie
IPP = inhibitori de pompă protonică
Hp = *Helicobacter pylori*

Scintigrafia gastrică evidențiază tulburările de motilitate gastrică la dispepticii cu vărsături persistente fără cauză aparentă.

Monitorizarea pH esofagian se indică la dispepticii cu pirozis și fără modificări endoscopice, în scopul de a evidenția refluxul GE patologic.

Strategia diagnostică și terapeutică

Într-o primă etapă se exclud unele cauze ale dispepsiei care pot fi elucidate fără endoscopie: boli pancreatice, biliare, ciroză, insuficiență cardiacă, parazitoze, intoleranță alimentară sau medicamentoasă, cardiopatia ischemică etc.

După excluderea acestor cauze, atitudinea este diferită, în funcție de vârstă și/sau în funcție de prezența manifestărilor alarmante (disfagie, anorexie, vărsături persistente, hemoragie, istoric familial de cancer gastric etc. – tabelul II). La dispepticii peste 50 ani, sau indiferent de vârstă la cei cu manifestări alarmante, se efectuează endoscopia superioară de la început și se instituie terapia adecvată leziunii evidențiate (25).

La dispepticii sub 50 ani și în lipsa manifestărilor alarmante, se instituie terapia empirică cu blocanți ai receptorilor histaminici sau cu inhibitori de pompă de protoni, pentru 4 săptămâni. Medicația prokinetică se adaugă după caz. Dacă simptomele persistă, se poate continua terapia cu IPP încă 4 săptămâni, eventual cu dublarea dozelor. Paralel, se instituie terapia de eradicare a Hp la cei găsiți pozitivi la testul neinvaziv. Dacă nu se obțin rezultate sau dacă simptomele dispar, dar recidivează după tratament, se recurge la endoscopie (25,26). Evidențierea unei cauze organice impune tratamentul adecvat. Dacă nu se evidențiază nici o cauză organică, dispepsia se etichetează „dispepsie funcțională refractară (intratabilă)" care poate răspunde la măsuri ca: tehnici de relaxare, terapie antistres, hipnoterapie, psihoterapie (fig. 2). Valoarea blocanților de receptori serotoninici (ameliorează sensibilitatea gastrică la distensie) nu este încă evaluată.

Recent, atitudinea tradițională față de strategia diagnostică în dispepsie a suferit o serie de nuanțări și a devenit mai elastică. Astfel, vârsta prag care permite renunțarea la endoscopia precoce se modifică de la 45 la 50, și recent la 55 ani (10). În ceea ce privește terapia empirică antisecretorie, blocanții receptorilor histaminici sunt tot mai rar folosiți, întrucât superioritatea inhibitorilor pompei protonice s-a demonstrat în toate situațiile, inclusiv în dispepsia la AINS. Pe măsură ce costul endoscopiei scade, avantajele amânării endoscopiei inițiale în ceea ce priveste raportul cost-eficiență (27) se reduc până la dispariție în unele studii (28). Un studiu randomizat și controlat susține chiar un raport cost-eficiență superior la endoscopia precoce față de terapia empirică (29). În plus, un număr semnificativ de bolnavi și medici sunt îngrijorați de existența unei boli grave pe care numai o dovadă palpabilă o poate infirma. De asemenea, două treimi dintre bolnavii dispeptici tratați empiric necesită până la urmă endoscopie. În lipsa Hp și a consumului de AINS un ulcer este puțin probabil, dar la dispepticii Hp pozitivi tratați empiric apar adesea nemulțumirea și îngrijorarea asupra incertitudinii dacă a existat un ulcer sau nu.

Indicația pentru endoscopia precoce chiar la dispepticii sub 45-50 ani și în lipsa manifestărilor alarmante devine astăzi o problemă care, ca și testarea pentru Hp, se va aprecia de la caz la caz de către fiecare medic (5,22,24).

Bibliografie

1. Talley NJ, Stanghelii V, Heading RC et al. Functional gastro-duodenal disorders. Gut 1999, 45 (Suppl. 11): 1137 – 1142.

2. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. The epidemiology of abdominal symptoms. Scand. J. Gastroenterol. 1994, 29: 10 – 15.

3. Johnsen R, Bernersen B, Straume B et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. BMJ 1991, 302: 749.

4. Kay L, Jorgensen LK. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Scand. J. Gastroenterol 1994, 29: 1 – 7.

5. Mc Ouaid K. Dyspepsia. In Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease,* 6th edition 1998, 1: 105 – 117.

6. Talley NJ, Zinsmeister AR, Sclerk CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population based study. Gastroenterology 1992, 102: 1259 – 1204.

7. Breslin N, Thomson AM, Bailey R et al. Gastric cancer with other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. Gut 2000, 46: 93 – 97.

8. Crean GP, Holden RJ, Knill Jones RP et al. A database on dyspepsia. Gut 1994, 35: 191 – 202

9. Richter JE. Dyspepsia: Organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26 (Suppl. 182): 11 – 19.

10. Fisher R, Parkman HP. Management of Nonulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1998, 339: 1376 – 1381.

11. Kraag N, Thijs C, Knipschild P. Dispepsia – How noisy are gallstones ? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. Scand. J. Gastroenterol. 1995, 30: 411 – 422.

12. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients reffered for upper endoscopy. Gastroenterology 1993, 105: 1378-1389.

13. Agreus L, Svarsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology 1995, 109: 671 – 678.

14. Mendall M, Jazrawi R, Marreno J et al. Serology for Helicobacter pylori compared with symptom questionaries in screening before direct acces endoscopy. Gut 1995, 36: 330 – 336.

15. Peura D, Kovacs T, Metz D. Low-dose Landoprazole: effective for non-ulcer dyspepsia. Gastroenterology 2000, A439 (Abstract).

16. Talley N, Meineche – Schmidt V, Pare P et al. Effect of omeprazole in functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ter. 1998, 12: 1055 – 1065.

17. The European H. pylori Study Group. Current European concepts on the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus report. Gut 1997, 41: 8-13.

18. Friedman LS. Helicobacter pylori and Nonulcer Dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1998, 339: 1928 – 1930.

19. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998,114: 579 – 581.

20. Mc Coll K, Lilian Murray, El-Omar E et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1998, 339: 1869 – 1981.

21. Rubin G, Meineche – Schmidt V, Roberts A et al. The management of Helicobacter pylori infection in primary care. Guidelines from the ESPCG. Eur. J. Clin. Pract. 1995, 5: 98 – 104.

22. Howden C, Hunt R. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Am. J. Gastroenterol 1998, 93: 2330 – 2338.

23. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori patients with non-ulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1999, 341: 1106 – 1111.

24. Small PK, Loudon MA, Waldrom B et al. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. Gut 1995, 36: 189 – 194.

25. Talley N, Meineche – Schmidt V, Pare P et al. Effect of omeprazole in functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ter. 1998, 12: 1055 – 1065.

26. Public Policy Comitee of the American College of Physicians. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. Am. Intern. Med. 1990, 102: 266 – 272.

27. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. Ann. Intern. Med. 1995, 123: 260 – 272.

28. Silverstein MD, Petterson T, Tallei NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for Helicobacter pylori for dyspepsia: A decision analysis. Gastroenterology 1996, 110: 72– 81.

29. Bytzer P, Hansen J Metal. Empirical H_2 blocker or prompt endoscopy in management of dyspepsia ? Lancet 1994, 343: 811 – 816.

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Dan Lucian Dumitrașcu

Cadru nosologic

Cuvântul „dispepsie" provine din cuvintele grecești *dys*: rău, alterat și *peptein*: a coace, a digera, și desemnează etimologic digestia dificilă. Echivalentul latin este *indigestia*, termen rezervat unor simptome declanșate de ingestia unor alimente depreciate sau netolerate de organism. Chiar dacă semantic termenul *dispepsie* este sinonim cu cel de *indigestie*, sub aspect medical sensul s-a diferențiat mult.

În prezent dispepsie înseamnă un *sindrom cuprinzând simptome digestive localizate în etajul abdominal superior*. Aceste simptome pot fi, în sens larg, oricare dintre următoarele: durere, distensie epigastrică, greață, inapetență, vărsătură, sațietate precoce, eructație, aerofagie. Conform acestei opinii, se poate afirma că toate simptomele și semnele legate de etajul abdominal superior se încadrează în sfera dispepsiilor, cu excepția icterului și a hemoragiei digestive superioare.

Elementul cronologic al dispepsiei, adică ritmarea în funcție de ingestia de alimente, este un factor controversat. Din punctul de vedere al autorilor francezi, de exemplu, corelarea cu actul alimentar este necesară în definirea dispepsiei. În bibliografia anglo-saxonă, nu mai este necesară pentru definiția dispepsiei existența ritmării dependente de alimentație.

În sens restrâns, spectrul simptomelor incluse în sfera sindroamelor dispeptice este mult mai selectiv. Definiția modernă a dispepsiei este: *durere sau disconfort abdominal centrate în regiunea abdominală superioară* (1).

Se subînțelege că aceste simptome sunt atribuite afectării tubului digestiv proximal, dar acest lucru este dificil de obiectivat.

Simptomele dispeptice pot fi acute, atunci când sunt instalate de mai puțin de 2-3 săptămâni. Atunci când acuzele durează de mai mult de câteva săptămâni, dispepsia este considerată cronică (2).

Dispepsia se manifestă prin simptome grupate în sindroame. Sindroamele dispeptice pot fi organice și funcționale (3).

Sindroamele dispeptice organice sunt acele sindroame dispeptice a căror etiologie este atribuită unor boli organice: ulcer gastric și duodenal, cancer gastric, boala Crohn cu localizare gastroduodenală, boli hepatice, biliare, pancreatice, parazitoze etc.

Alte cauze de dispepsie sunt: bolile de sistem, neuromusculare, metabolice, endocrine, infecțioase etc. Ele cauzează, de exemplu: afectarea sistemului nervos parasimpatic și simpatic prin neuropatie vegetativă (toxică, diabetică, ereditară etc.); disfuncții endocrine ce pot influența funcția tubului digestiv (hiper- sau hipotiroidismul, disfuncția hormonilor sexuali feminini etc.); afectarea fibrelor musculare netede din peretele tubului digestiv (colagenoze, miopatii) ș.a. Se produc tulburări de motilitate ale tubului digestiv superior. Consecința constă în producerea de simptome dispeptice.

Dispepsia produsă de condițiile patologice enumerate mai sus nu este propriu-zis organică, dar este determinată de tulburările de motilitate secundare unor cauze biochimice bine identificate. Acum câțiva ani, sindroamele dispeptice cauzate de tulburările de motilitate erau considerate funcționale. Așadar, simptomele secundare alterării funcției

structurilor neuromusculare şi a factorilor reglatori ai acestora se încadrau în domeniul dispepsiei funcţionale. În prezent, tulburările de motilitate de cauză cunoscută ies din sfera dispepsiei funcţionale, chiar dacă nu recunosc o cauză propriu-zis organică.

Sindroamele dispeptice funcţionale sunt acele sindroame dispeptice fără o cauză organică sau biochimică evidenţiabilă prin mijloacele actuale de explorare.

Diferenţierea între dispepsiile organice şi funcţionale poate uneori provoca dileme. Există astfel controverse privind încadrarea gastritelor drept cauză a dispepsiei organice sau funcţionale. Desigur, gastrita acută este de multe ori cauză organică de simptome dispeptice. Însă relaţia dintre gastrita cronică şi tipul de dispepsie nu este clarificată. În practică, gastrita cronică este frecvent privită ca o cauză de dispepsie organică. În realitate, nu există nici un paralelism între simptomele dispeptice şi intensitatea inflamaţiei cronice a mucoasei gastrice. De aceea, doar gastrita şi gastroduodenita erozivă, care fac parte din spectrul bolii peptice, sunt acceptate ca elemente etiologice pentru dispepsia organică. În rest, în prezenţa altor forme de gastrite cronice, vorbim despre dispepsia funcţională.

În concluzie, potrivit concepţiei actuale, *sindroamele dispeptice funcţionale sunt acele sindroame dispeptice la care nu se evidenţiază cauze organice sau biochimice prin examinare clinică, endoscopie şi explorări de laborator* (4).

În prezent se exclud, prin definiţie, din sfera dispepsiei funcţionale, tulburările funcţionale esofagiene (acalazia, spasmul esofagian difuz), dischineziile biliare, tulburările funcţionale intestinale (intestinul iritabil), menţinându-se doar tulburări atribuite segmentului gastroduodenal al aparatului digestiv. De aceea, se poate considera, dar nu afirma cu certitudine, că dispepsia funcţională reprezintă dispepsia de etiologie neprecizată, aşadar dispepsia idiopatică. Este de aşteptat ca, pe măsură ce vor progresa cunoştinţele despre dispepsia funcţională, sfera acesteia să se reducă.

Descrisă încă din antichitate, dispepsia a reprezentat un domeniu de discuţii şi dispute numeroase, provocate de necesitatea unei cât mai corecte sistematizări. Termenul de dispepsie ca atare a fost utilizat prima dată de Jean de Gorris, în 1564.

Dezvoltarea mijloacelor de explorare a determinat clasificarea dispepsiei în dispepsie Rx pozitivă (cea cu leziuni la examenul baritat, echivalentul celei organice) şi Rx negativă (fără leziuni organice la examenul baritat). Ulterior, dispepsia a fost etichetată ca endoscopic pozitivă şi endoscopic negativă.

În paralel s-a propus diferenţierea între dispepsia ulceroasă şi neulceroasă (*non-ulcer dyspepsia*, NUD), cu care s-a operat încă în acest deceniu. Dispepsia ulceroasă era considerată acea dispepsie la care, endosopic sau radiologic, se identifica ulcer, iar cea nonulceroasă cuprindea toate celelalte cazuri de dispepsie. Prolixitatea acestei dihotomii a condus la abandonarea termenului de dispepsie neulceroasă.

În ultimii 10 ani s-au format mai multe grupuri de lucru pentru a se ajunge la un acord privind dispepsia în general şi dispepsia funcţională în particular (5).

Datorită activităţii Grupului de lucru iniţiat de profesorul Aldo Torsoli, cu prilejul Congresului Internaţional de Gastroenterologie de la Roma, 1988 (care s-a prelungit pe durata a şase ani), s-au stabilit criteriile de diagnostic de la Roma şi „clasificarea de la Roma" a dispepsiilor funcţionale şi a celorlalte tulburări funcţionale digestive. Ele au fost recent revizuite (criteriile Roma II).

Deoarece problematica dispepsiei funcţionale este legată de întreaga patologie funcţională, prezentăm clasificarea Roma II a tulburărilor funcţionale digestive (tabelul I).

Epidemiologie

Dispepsia este una dintre cele mai frecvente suferinţe. Ea produce numeroase zile de incapacitate de muncă şi grevează bugetul sistemelor de sănătate. Este un motiv abuziv de automedicaţie, consultaţie şi endoscopie (6).

După diverse date, 20-90% din populaţia generală prezintă acuze dispeptice. Într-o sinteză, media era de 32%, cu o variaţie interregională între 19% şi 41% (7). Există variaţii importante de la ţară la ţară, depinzând de populaţia ţintă, de metodologie şi de modul de definire a dispepsiei.

La noi în ţară lipsesc datele de prevalenţă în populaţia generală. În populaţia spitalicească ea atinge 60-70% în spitalele de boli interne cu profil de gastroenterologie.

Dispepsiile determină 5-20% din numărul consultaţiilor din cabinetele de medicină generală şi peste jumătate din consultaţiile din cabinetele de gastroenterologie.

Frecvenţa simptomelor nu se corelează cu vârsta, nici cu starea socioeconomică. În ceea ce priveşte însă reîntoarcerea pacienţilor la consultaţii, aceasta este mai frecventă la vârstnici şi la categoriile mai defavorizate.

Se pare că femeile suferă mai frecvent de dispepsie funcţională decât bărbaţii, dar raportul între sexe nu este semnificativ.

Incidenţa simptomelor este de 9-20% pe an. Numărul pacienţilor ale căror simptome dispeptice dispar este asemănător, aşa încât pool-ul de suferinzi dispeptici rămâne constant.

Clasificarea Roma II a tulburărilor funcţionale digestive

A. Tulburări esofagiene
A1. Globus
A2. Sindrom de ruminaţie
A3. Durere funcţională toracică de origine probabil esofagiană
A4. Pirozis funcţional
A5. Disfagie funcţională
A6. Tulburări esofagiene funcţionale nespecifice
B. Tulburări gastroduodenale
B1. Dispepsie funcţională
B1a. Dispepsia de tip ulceros
B1b. Dispepsie de dismotilitate
B1c. Dispepsie nespecifică
B2. Aerofagie
B3. Vărsătura funcţională
C. Tulburări intestinale
C1. Sindromul intestinului iritabil
C2. Balonare abdominală funcţională
C3. Constipaţie funcţională
C4. Diaree funcţională
C5. Tulburări funcţionale intestinale nespecifice
D. Durere abdominală funcţională
D1. Sindromul durerii abdominale funcţionale
D2. Durere abdominală funcţională nespecifică
E. Tulburări funcţionale ale tractului biliar şi pancreasului
E1. Disfuncţia veziculei biliare
E2. Disfuncţia sfincterului Oddi
F. Tulburări anorectale
F1. Incontinenţă fecală funcţională
F2. Durere funcţională anorectală
F2a. Sindromul ridicătorului anal
F2b. Proctalgia fugace
F3. Dissinergia planşeului pelvin
G. Tulburări funcţionale pediatrice
G1.Vărsătură
G1a. Regurgitaţia copilului mic
G1b. Sindromul de ruminaţie
G1c. Sindromul vărsăturii ciclice
G2. Durere abdominală
G2a. Dispepsie funcţională
G2a1.Dispepsie de tip ulceros
G2a2. Dispepsie de tip dismotilitate
G2a3. Dispepsie nespecifică
G2b. Sindromul intestinului iritabil
G2c. Durere abdominală funcţională
G2d. Migrenă abdominală
G2e. Aerofagia
G3. Diaree funcţională
G4. Tulburări de defecare
G4a. Dischezia copilului mic
G4b. Constipaţie funcţională
G4c. Retenţie fecală funcţională
G4d. Murdărirea cu fecale neretenţională

Aproximativ 25-50% dintre cazurile de dispepsie nu au o cauză identificabilă, de aceea sunt încadrate în grupul dispepsiilor funcţionale. În diverse regiuni şi după metodologia utilizată, proporţia dispepsiilor funcţionale raportate la toate cazurile de dispepsie variază între 19% şi 76% (7).

Costul dispepsiei este important şi reprezintă o solicitare a bugetului autorităţilor medicale. În medie, se consideră că la 10 milioane locuitori, la preţurile din Europa de Vest, ajunge la 400 milioane dolari pe an. Patologia funcţională digestivă superioară reţine o mare parte din această sumă. La aceasta trebuie adăugat faptul că doar o treime dintre dispeptici se prezintă la medic (8), restul îşi ignoră boala sau se tratează din proprie iniţiativă.

Etiologie

Sindroamele dispeptice funcţionale nu au etiologie cunoscută. De aceea se vorbeşte, ca şi în cazul altor boli idiopatice despre factori de risc în etiologia dispepsiilor funcţionale.

Conform experienţei personale a fiecărui pacient dispeptic funcţional, s-au acumulat evidenţe empirice pentru asocierea simptomelor cu anumiţi factori dietetici şi cu stilul de viaţă.

Factori alimentari

Cele mai recunoscute alimente declanşatoare de simptome în sfera tubului digestiv proximal sunt: alimentele acide, condimentate, grase, hiperosmolare sau cele greu digerabile.

Efectul alimentelor diferă în funcţie de particularităţile individuale şi se constată o varietate mare de răspunsuri la cele mai diferite alimente. Există pacienţi care au toleranţă aparent paradoxală. incriminând alimente cunoscute ca dietetice şi tolerând alte alimente, reputat cauzatoare de simptome.

Intoleranţa la grăsimi este tradiţional considerată ca dovada unei afecţiuni biliare. Această concepţie este depăşită în prezent, când se ştie că receptorii lipidici din mucoasa duodenală produc alterarea tonusului gastric, relaxarea antrului şi distribuţia alterată a conţinutului alimentar. De aceea, în prezent

se consideră că grăsimile provoacă simptome nu prin afectarea aparatului biliar, ci prin inducerea unei dispepsii funcționale.

Spre deosebire de alimentele acide și hiperosmolare, care declanșează simptome de tip ulceros, lipidele determină de obicei simptomele dispepsiei de dismotilitate. Administrarea de lipide la un prânz test provoacă la normali și dispeptici prelungirea timpului de evacuare gastrică, iar la dispeptici cauzează în plus o modificare a repartiției intragastrice a conținutului alimentar.

Condimentele sunt, de asemenea, considerate nocive în dispepsie. Toleranța lor depinde de reactivitatea individuală.

Nu doar calitatea, ci și cantitatea joacă un rol în declanșarea simptomelor dispeptice (ingestia unui volum mare de alimente, în grabă, poate declanșa dureri epigastrice și/sau disconfort abdominal). Circa 50% dintre dispepticii cercetați într-un studiu francez corelau producerea simptomelor cu mesele consumate în grabă (9).

Adesea, temperatura alimentelor este considerată nocivă. Într-adevăr, alimentele reci inhibă viteza de evacuare gastrică și pot declanșa durere sau jenă epigastrică.

Ritmul alimentației este și el incriminat, și anume orarul alimentar neregulat.

Toxice

Principalele toxice incriminate sunt consumul de alcool și cel de tutun. Acești factori nu sunt relevanți decât prin conlucrarea cu factorii patogenetici individuali.

Despre fumat se poate spune că este nociv atât în boala ulceroasă, cât și în declanșarea simptomelor dispeptice funcționale. Peste 10% dintre pacienți consideră că fumatul le declanșează simptomele, iar peste 15% dintre cei cu simptome de reflux gastroesofagian incriminează fumatul (9).

Alcoolul este și el acuzat de peste 10% dintre dispepticii funcționali. Alcoolul concentrat provoacă hipersecreție gastrică, berea poate provoca eructații și balonare, iar vinul poate cauza simptome de reflux (atât vinul alb, cât și cel roșu).

De dispepsie produsă prin consumul de cafea se plâng tot circa 10% dintre dispeptici. Ea stimulează secreția gastrică și favorizează refluxul gastroesofagian.

Deși există corelații între factorii de risc dietetici și simptomele dispeptice, lipsesc până acum dovezile epidemiologice cauză-efect.

Stresul

Este adesea greu de definit, deși empiric este incriminat de mulți pacienți (circa 40-50%). Rolul de factor de risc al stresului va fi prezentat în detaliu la capitolul „Factori psiho-comportamentali". Tot aici vor fi prezentați factorii de personalitate asociați cu dispepsia funcțională.

Infecția cu Helicobacter pylori

Aproximativ 50-60% dintre cazurile cu dispepsie funcțională au unul dintre testele pentru infecția cu *H. pylori* pozitiv. Infecția cu *H. pylori* este corelată cu ulcerul duodenal, ulcerul gastric, carcinomul și limfomul gastric.

Eradicarea *H. pylori* vindecă boala peptică, dar nu și dispepsia funcțională.

Antiinflamatoarele

Sunt incriminate în producerea ulcerului gastric, duodenal, a hemoragiilor digestive superioare. Este cunoscută relația dintre apariția durerilor epigastrice și consumul de antalgice antiinflamatoare. Circa 10-20% dintre consumatorii de analgezice acuză dureri epigastrice, dar nu există o corelație a simptomelor cu leziunile endoscopice macroscopice. Aspirina luată separat este mai frecvent consumată de dispeptici decât de nondispeptici (*odds-ratio*: 2,5:1) (10). Pe de altă parte, se poate crede că dispepticii se autotratează cu antalgice din proprie inițiativă și din ignoranță.

Alți factori

Studii diferite au stabilit corelații între anumiți factori de mediu și simptomele dispeptice de tip funcțional: aeroioni mici negativi, magnetism terestru, explozii solare ș.a. Importanța lor trebuie confirmată de studii multicentrice. În orice caz, este posibil ca simptomele de tip ulceros să fie influențate de factori meteorologici, fără ca aceștia să aibă un rol decisiv, ci doar auxiliar.

Au fost înregistrate tentative de a identifica factori genetici de risc. Până acum nu s-a putut identifica vreun astfel de factor, care să se coreleze cu simptomele sau cu colonizarea cu *H. pylori*. Agregarea familială întâlnită uneori este explicată prin similitudini de atitudine față de boală și prin factori dietetici asemănători, la membrii aceleiași familii.

Patogeneză

În patogeneza dispepsiilor funcționale intervin următorii factori patogenici: motilitatea, percepția viscerală, secreția gastrică, factorii de personalitate.

Tulburările de motilitate

Rolul lor a fost stabilit pe baza a numeroase date experimentale și clinice. Astfel, înregistrarea activității mioelectrice din antru permite detectarea aritmiilor antrale. S-au evidențiat aritmii de lungă durată, caracterizate prin unde lente, cu frecvență mare, cu perioadă și amplitudine variată. Astfel de modificări se întâlnesc și la bolnavii vagotomizați. Frecvența maximă este de 8,3 cicli/min. Aceste aritmii antrale se explică prin creșterea tonusului simpatic și parasimpatic. La baza acestor tulburări de motilitate stau tulburările de ritm și de propagare a undelor lente.

Mecanismul de control al undelor gastrice lente poate fi dereglat în mod asemănător cu cel al sistemului excitoconductor al inimii. Un pacemaker ectopic poate produce unde premature de depolarizare, precum extrasistolia cardiacă. Astfel, poate apărea tahigastria sau tahiaritmia gastrică. Sindroamele dispeptice hipotone se pot însoți și de disfuncția motorie antrală cu stază gastrică.

În dispepsia funcțională se evidențiază staza gastrică în 30% dintre cazuri, mai ales la femei. Evacuarea gastrică a solidelor în dispepsia funcțională este întârziată, cu alterarea motilității antrale și antro-piloro-duodenale. Evacuarea gastrică a lichidelor este normală pentru soluțiile de aminoacizi și întârziată pentru soluția hipotonică de glucoză. În astfel de condiții, tranzitul intestinal nu este modificat.

La copii și adolescenți cu dureri abdominale recurente se constată mai frecvent complexe motorii migratorii, cu durată mai scurtă și viteză redusă de propagare, precum și contracții duodenale de amplitudine mare.

Simptome similare de greață și vărsătură sunt produse și de hipomotilitatea antrală postprandială. S-a presupus chiar că încetinirea motilității gastrice ar favoriza formarea de bezoari, fenomen contrazis de alte observații.

În principiu, în dispepsia funcțională de dismotilitate există o întârziere a evacuării gastrice, estimată prin scintigrafie sau ecografie. În dispepsia de tip ulceros, tranzitul gastric este normal.

Tulburările de motilitate nu pot însă explica singure prezența sau absența dispepsiilor funcționale.

Inflamația

Un alt factor mai recent implicat este reprezentat de inflamația mucoasei gastroduodenale. Motilitatea gastrică în gastrite reprezintă un model de studiu. Tabloul clinic al gastritelor este comun cu cel al dispepsiilor. Totodată, ambele afecțiuni au factori de risc similari: norme igienice alimentare neglijate, toxice, infecție cu *H. pylori*. De altfel, este considerată dispepsie funcțională acea dispepsie care exclude refluxul gastroesofagian, colonul iritabil și bolile pancreaticobiliare. Decurge de aici faptul că gastritele depistate macroscopic sau numai microscopic sunt incluse în dispepsiile funcționale neulceroase. Corelația între aspectul endoscopic și histologic din dispepsia funcțională arată că endoscopic se depistează în 46% dintre cazuri gastrită antrală, în 19% bulbită, în 11% gastrită fundică. Histologic, se depistează gastrită antrală în 33%, fundică în 22% și duodenită în 14% (11). Alterarea funcției motorii este proporțională cu severitatea gastritei.

Privitor la rolul jucat de *H. pylori* în motilitatea din dispepsia funcțională, au fost publicate date contradictorii. Mecanismul incriminat este următorul: celulele imunocompetente, angrenate în procesul inflamator, prin citokinele pe care le sintetizează, precum și alți mediatori ai inflamației, cum sunt leucotrienele, prostaglandinele, histamina, afectează funcția sistemului nervos, a fibrelor musculare netede și a sistemului endocrin. De altfel, sistemul imunitar este coordonat de sistemul nervos enteric. Inflamația produsă în condiții patologice, de exemplu în boala Crohn sau în gastroenteritele acute, perturbă aspectul normal motor, atât în condiții *à jeun* cât și postprandial. Principala perturbare este diminuarea numărului de faze II ale complexului motor migrator, deci hipomotilitate.

Cercetări experimentale pe modele animale sau *in vitro* au adus precizări privitoare la efectul inflamației asupra motilității. Inflamația este asociată cu hipercontractilitatea fibrelor musculare la nivelul intestinului subțire, dar cu inhibarea contractilității pe colon și în stomac.

Alterarea funcției se produce prin intermediul unor neurotransmițători și al unor enzime. Astfel, endopeptidaza neutră, o metalo-enzimă care degradează substanța P, își reduce activitatea, până la un sfert. Rezultă un exces de substanță P care stimulează celulele musculare. Totodată, poate apărea o decuplare neuromusculară și hipertrofia/hiperplazia masei musculare. Funcția neuronală este de asemenea afectată, producându-se scăderea eliberării de acetilcolină. Plexul mienteric este țința unor interleukine: IL-1b (care suprimă creșterea concentrației de substanță P din plexul mienteric și suprimă eliberarea de noradrenalină), IL-6, TNF-α (12).

În dispepsia funcțională, cauza principală a inflamației mucoasei antrale este reprezentată de infecția cu *Helicobacter pylori*. Nu există însă nici o relație cauzală între infecția cu *H. Pylori* și dispepsia funcțională. Rolul inflamației este mai puțin important decât în cazul sindromului intestinului iritabil.

Modificări patologice ale funcției senzoriale

Tulburările de motilitate nu se regăsesc în toate cazurile de dispepsie funcțională. Disjuncția dintre bolile funcționale digestive și cele motorii nu este doar de ordin taxonomic. Într-adevăr, s-a observat că nu există la toți dispepticii funcționali o corelație între alterările motorii și simptomele dispeptice. Astfel, doar 30-50% dintre pacienții cu dispepsie funcțională de tip dismotilitate prezintă la examenul scintigrafic sau ecografic întârzierea evacuării gastrice. De asemenea, simptomele intestinului iritabil nu corespund unui pattern caracteristic de

motilitate a intestinului subțire și gros. Descrierea, acum un deceniu, a unor paroxisme motorii în intestinul iritabil nu a mai putut fi reprodusă ulterior.

S-a impus de aceea căutarea unor alte verigi patogenetice care să explice tulburările funcționale digestive. Percepția viscerală are un rol căruia i se acordă tot mai multă importanță.

S-a constatat că în dispepsia funcțională și intestinul iritabil există un prag de percepție visceral scăzut. Primele studii au aparținut lui Ritchie și colab. 1973 (13), care au demonstrat o percepție accentuată a distensiei intracolice provocate de un balon, la bolnavii cu intestin iritabil. Aceste date au fost apoi uitate multă vreme, fiind redescoperite în ultimii ani, în studii ale distensiei intrarectale.

Între timp au fost descrise stomacul iritabil (14) și esofagul iritabil. Inventarea barostatului electronic și răspândirea lui în numeroase centre de cercetare a motilității și funcției digestive a dus la acumularea unor date importante, care au demonstrat rolul percepției viscerale în patogeneza simptomelor digestive funcționale.

Barostatul este un dispozitiv inventat de Azpiroz și Magelada, utilizat inițial în experimente pe câine (1985), apoi pe oameni (1987), iar în prezent tot mai mult răspândit (15). Barostatul măsoară simultan volumul de aer și presiunea din interiorul unei pungi de plastic cu pereți foarte maleabili, introduse în lumenul unui segment al tubului digestiv. Printr-un mecanism electronic de feedback, aparatul menține constantă presiunea din interiorul pungii, la umflarea sau desumflarea balonului (adică atunci când volumul variază). Crescând progresiv volumul balonului de aer, se poate măsura tonusul peretelui organului în care este introdus acesta (stomac, rect, jejun etc.), adică raportul dintre presiune și volum. De asemenea, se pot produce distensii progresive izobare, în trepte sau aleatoriu. Astfel se poate înregistra pragul de percepție al senzației de presiune și de durere la distensie izobară.

În dispepsia funcțională s-a observat o tulburare a distribuției intragastrice, constând în reducerea acomodării postprandiale fundice (care se petrece în mod normal după orice prânz), prin tehnici scintigrafice. Modificarea este reprezentată de creșterea acumulării markerului radioizotopic în stomacul distal (antrul) și reducerea lui la nivelul stomacului proximal (fundus) la dispepticii funcționali, în comparație cu martorii. Tot cu ajutorul barostatului, s-a observat o reducere a relaxării adaptative fundice, care concordă cu observația scintigrafică. Așadar, la dispepticii funcționali, simptomele sunt cauzate nu doar de tulburări de motilitate, ci și de lipsa de relaxare postprandială a stomacului proximal. Totodată, la dispepticii funcționali este alterat pragul de percepție a distensiei intragastrice și a durerii, în sensul scăderii pragului de sensibilitate. De aceea, la ingestia unui prânz de un anumit volum, pe care un subiect normal îl tolerează fără probleme, dispepticul funcțional va acuza balonare, greață, durere, emeză etc. Desigur, nici această modificare nu se întâlnește la toți pacienții, ci la cca jumătate dintre ei.

Sațietatea precoce din dispepsia funcțională este asociată cu alterarea acomodării stomacului la ingestia de alimente. Barostatul intragastric prezintă o expansiune postprandială mai redusă la dispeptici decât la martori. Dar această modificare s-ar putea să fie nu o cauză, ci un efect. Acomodarea gastrică este un proces dinamic având ca scop adaptarea volumului stomacului la volumul conținutului intragastric. În același timp, peretele stomacului împinge conținutul înainte. Tensiunea produsă în peretele stomacului proximal depinde nu doar de volumul conținutului intragastric, ci și de rezistența conținutului la progresia spre pilor. Deci nu putem ști dacă volumul postprandial al stomacului proximal este prea mic pentru că nu se destinde suficient, sau pentru că împinge prea puternic conținutul spre antru (16).

Simptomele de sațietate și plenitudine sunt reproduse prin stimularea de către nutrienți a receptorilor din duoden și jejun. În acest caz simptomele apar chiar în prezența unei relaxări fundice corespunzătoare. Redistribuirea conținutului alimentar dinspre fundus spre antru poate, de asemenea, favoriza percepția de sațietate.

Nu doar percepția gastrică este alterată în dispepsia funcțională, ci și percepția duodenală. Simptomele epigastrice se produc ca un mecanism de alarmă și sunt declanșate de creșterea tensiunii în peretele gastric. Acestea nu sunt însă nici specifice, nici dependente de intensitatea stimulului.

Totodată, la dispepticii funcționali este alterat pragul de percepție a distensiei intragastrice și a durerii, în sensul scăderii pragului de sensibilitate. Aceasta se obiectivează tot cu ajutorul barostatului.

Explicațiile pentru această particularitate sunt: prag alterat al mecanoceptorilor gastrici, modularea alterată a conducerii impulsului nervos aferent, prag scăzut de durere la nervos central (17).

Percepția viscerală la distensia intragastrică nu este modificată în sindroamele dispeptice organice, cu leziuni structurale ale peretelui gastric, deși nu există vreo diferență între simptomele dispeptice organice și cele funcționale (18). Această observație sugerează că aferențele gastrice sunt alterate doar în dispepsia funcțională, nu și în cea organică.

Dar nici această modificare nu este absolut caracteristică, fiind întâlnită doar la un subgrup al dispepticilor funcționali. Rolul inflamației, precum cea produsă de *Helicobacter pylori,* a fost de asemenea implicat. În prezent se consideră că nu există argumente ca să considerăm că infecția cu *Helicobacter pylori* ar interveni în producerea simptomelor din dispepsia funcțională. Cum am arătat mai sus, infecția cu *Helicobacter pylori* nu modulează pragul de percepție visceral. Acomodarea gastrică nu depinde de existența infecției cu *H. pylori* sau de intensitatea infecției (19). În schimb, sunt pacienți HP^+ la care și pragul de percepție este scăzut.

Receptorii opioizi sunt importanți mediatori ai percepției viscerale. La șoareci manipulați genetic, la care lipsesc receptorii N-opioizi, s-a observat că lipsa acestora se asociază cu perceperea mai intensă a durerii.

În organismul uman se găsesc receptori opioizi de trei tipuri: Δ, K și μ. Toți acești receptori aparțin proteinei G. Se crede că există mai multe tipuri de receptori N-opioizi, care acționează diferit la diverși agoniști, precum U-50, 448 H (20). Despre receptorii μ și Δ se crede că intervin mai puțin în reglarea percepției viscerale, și mai mult în reglarea motilității.

Un alt factor implicat în producerea simptomelor este alterarea eferențelor vagale (21). Pacienții cu eferențe vagale ineficiente (concentrații scăzute de polipeptid pancreatic) au pragul de sensibilitate mai scăzut la distensia endoluminală cu barostat.

Studii recente au evidențiat, cu ajutorul tomografiei prin emisie de pozitroni (PET), ariile de proiecție corticală a aferențelor din diverse segmente ale tubului digestiv. S-au remarcat cu această tehnică diferențe de proiecție corticală a senzațiilor induse prin stimulare presională sau eletromagnetică la diverse niveluri ale tubului digestiv, între subiecți normali și bolnavi de intestin iritabil. Astfel de rezultate deschid noi căi de cercetare, la care vor contribui și neurofiziologii (22).

Modificări ale funcției secretorii gastrice

Au fost implicate: expunerea la substanțe chimice, de exemplu la acidul clorhidric din secreția gastrică sau la acizii biliari. Astfel, s-a constatat că în duodenul proximal, clearance-ul acidului exogen este alterat în dispepsia funcțională, în timp ce sensibilitatea bulbului și a D2 la acidul gastric este crescută. Dar în majoritatea cazurilor volumul secreției gastrice și a acidului clorhidric nu este diferit la dispepticii funcționali comparativ cu martorii. Diferențele sunt semnificative la o subgrupă de dispeptici (23).

Factorii de personalitate

Factorii psihocomportamentali afectează direct tubul digestiv, dar și indirect, prin influențarea stilului de viață, inclusiv a nutriției, a consumului de toxice și a vulnerabilității la evenimentele de viață (24). Aceștia intervin în boli gastrointestinale organice, precum ulcerul gastric și duodenal, rectocolita hemoragică și chiar în hepatopatiile cronice. Dar mai importantă este implicația factorilor psihocomportamentali în bolile funcționale gastrointestinale.

Se cunoaște că motilitatea digestivă este sub control neurohumoral. Ea are un tonus variabil, în funcție de solicitările la care este supusă. Aceste solicitări depind de evenimentele din mediu, respectiv societate, și se încadrează între factorii de stres. Pe de altă parte, intervin factorii individuali care caracterizează receptivitatea la stres și modul de răspuns la aceste solicitări. S-a observat că tentativa de a rezista, controla, suprima sau păstra mânia sau de a adopta o atitudine combativă în fața stresorilor cronici anunță tulburări de motilitate, precum evacuarea întârziată a stomacului. Decurge de aici faptul că factorii psihologici se pot corela cu tulburări de motilitate, de exemplu staza gastrică, deci cu simptomele dispeptice consecutive. Administrarea de *corticotropin-releasing-factor* la nivelul encefalului determină un răspuns de stres care întârzie evacuarea gastrică.

Există trăsături de personalitate tipice dispepticului funcțional: depresie, hipocondriază, isterie, egocentrism și schizofrenie (23). Acestea sunt însă nespecifice, apărând și în intestinul iritabil. De altfel, mecanismele psihosomatice sunt similare în dispepsie cu cele din intestinul iritabil.

Discutând despre factorii psihocomportamentali în dispepsia funcțională, se remarcă următoarele aspecte: prezența unor trăsături specifice de personalitate; comportamentul maladiv *(illness behaviour)* și comportamentul celui care caută asistență medicală *(health care seeking behaviour)*; rolul stresului cotidian; efectele stresului experimental asupra motilității digestive (25).

În tabelul II sunt redate trăsaturile comportamentale depistate în bolile funcționale digestive (după Enck și Wienbeck, 1993) (26).

Tabelul II

Trăsături comportamentale din bolile funcționale digestive

depresie
anxietate
isterie
somatizarea afectelor
hipocondriază
ostilitate
sensibilitate interpersonală
dependență
mânie
negare
schizofrenie
egocentrism

Bolnavii digestivi funcționali prezintă tulburări ale psihicului mai frecvent decât populația generală.

Simptomele digestive definitorii pentru dispepsiile funcționale sunt descrise și în populația generală, la subiecți care se consideră sănătoși și nu au dorința de a se prezenta la medic. Se ridică de aceea următoarea întrebare: sunt bolnavii cu dispepsie funcțională bolnavi psihic sau sunt bolnavi propriu-zis digestivi ? Se consideră că pacienții funcționali digestivi se consideră *pacienți* și se adresează serviciilor medicale deoarece prezintă comportament maladiv *(chronic illness behaviour).* Acest comportament este determinat de atitudini și de concepții psihosociale. Bolnavii sunt preocupați de cele mai mici semne de boală, prezintă dereglarea vieții zilnice, tulburări somatice diverse. În copilărie acești subiecți primeau mai frecvent cadouri în caz de boală și frecventau mai des serviciile medicale, având absenteism crescut la școală. Bolnavii cu dispepsie funcțională vizitează medicul mai frecvent și pentru acuze extradigestive. Ei solicită tratamente medicale pentru boli minore, mai des chiar decât pacienți cu boli organice (27). Comportamentul maladiv se asociază cu apelarea frecventă și nejustificată la serviciile medicale *(health care seeking).*

Explicația aceasta nu trebuie acceptată fără rezerve. Se știe că suferințele de dispepsie funcțională au la bază anomalii fiziopatologice reale, chiar dacă insuficient clarificate. S-au constatat și deosebiri obiective între pacienții cu dispepsie funcțională și subiecții care raportează simptome funcționale, fără a se considera bolnavi: primii au episoade dureroase mai intense și mai frecvente (28). De asemenea, pacienții au suferit evenimente stresante mai numeroase.

Stresul este o caracteristică inerentă vieții contemporane. El influențează activitatea mai tuturor organelor, inclusiv a celor digestive, care sunt foarte receptive la stres.

Pe lângă situații de stres experimental, există însă și situații sociale dramatice care determină acutizarea simptomelor. Astfel de studii ar trebui să reprezinte modele de cercetare, dar ele lipsesc deocamdată din literatură. În schimb, se găsesc date asupra efectului evenimentelor stresante acumulate în cursul vieții. Efectele stresului au variabilitate individuală și survin în urma impactului cu viața de zi cu zi. De aceea, este dificil a contrapune datele de laborator produse de stresul experimental celor produse de stresul cronic (29).

Cu toate că există dovezi privind influența stresului experimental asupra motilității digestive, ca și despre evenimente de viață stresante mai numeroase în dispepsia funcțională fără martori, lipsește încă veriga de legătură fiziologică pentru a justifica aceste observații. Ea poate fi reprezentată de factori neurohormonali, care sunt activați în stres. Stresul intervine peste mecanismele algogene neurohumorale, legate de modificarea pragului sensibilității la distensie și/sau la stimularea endocrină (CCK). În orice caz, tulburările funcționale nu pot fi încadrate în formele patologice mai dramatice pe care le poate produce stresul, precum sindromul posttraumatic de stres.

Rezultă așadar că patogeneza dispepsiei funcționale este complicată și incomplet elucidată (30). La o parte din pacienți sunt implicate anomalii motorii, la alții cele de sensibilitate viscerală (la stimuli presionali sau chimici), la alții modificările de tonus gastric, în fine, la alții pot fi incriminați doar factorii psihici. Decurge din cele de mai sus importanța continuării studierii factorilor psihocomportamentali în patologia funcțională digestivă.

Morfopatologie

Fiind o tulburare funcțională, se presupune că nu există modificări anatomopatologice în dispepsia funcțională.

Termenul „dispepsie funcțională" se deosebește de cel de gastrită. Gastrita cronică nu dă prin ea însăși simptome. Simptomele, când apar în cadrul gastritei, reprezintă de fapt dispepsia. Prin urmare, existența gastritei nu exclude diagnosticul de dispepsie funcțională (1,4). Doar gastrita erozivă, care aparține spectrului bolilor peptice, nu se identifică cu dispepsia funcțională.

Tablou clinic

Este caracterizat, conform definiției, de durere sau disconfort în etajul abdominal superior. Termenul de disconfort denumește o senzație neplăcută, care nu are intensitatea durerii. A fost propusă o clasificare a dispepsiilor funcționale, în funcție de simptomul predominant. Astfel, formele cu simptome asemănătoare celor din ulcer, incluzând dureri epigastrice, ameliorate de mâncare sau antiacide, eventual cu pirozis, care pot chiar prelua periodicitatea ulcerului duodenal, se încadrează în *sindromul dispeptic de tip ulceros (ulcer-like).*

Formele cu disconfort abdominal localizat în epigastru, postprandial, cu dureri de intensitate redusă, sațietate precoce, greață, chiar vărsături, inapetență, conturează *sindromul dispeptic de tip dismotilitate.*

În anumite situații, simptomele nu pot fi încadrate în nici unul dintre tipurile de mai sus. Ele aparțin așa-numitului *sindrom dispeptic nespecific.*

Există o prevalență asemănătoare a celor trei forme de dispepsie funcțională (așadar, fiecare dintre ele survine la aproximativ 30% dintre cazuri).

S-a încercat să se stabilească dacă nu cumva există fenotipuri diferite ale bolnavilor dispeptici, care să corespundă constelațiilor simptomatice ale sindroamelor dispeptice funcționale. Se pot identifica două grupe mari de bolnavi dispeptici, prin analiză multifactorială (31). Unul cuprinde mai ales bărbați, normoponderali, la care predomină durerea și care pot fi înscriși în grupa dispepsiei de tip ulceros. Cealaltă grupă prezintă mai ales femei, subponderale, la care nu predomină durerea, ci greața și distensia postprandială, având și evacuarea gastrică prelungită, și corespunde mai ales dispepsiei de dismotilitate („de stază").

Reamintim că, după concepții ceva mai vechi, simptomele biliare funcționale (de exemplu dischineziile oddiene și veziculare), dar și simptomele esofagiene, precum pirozisul, făceau parte din sfera dispepsiilor funcționale.

Intensitatea simptomelor este variabilă și poate fi cuantificată prin diverse scale (GLADYS, Glasgow ș.a.). De asemenea, poate fi ierarhizată după criterii cronologice combinate cu cele de frecvență.

Un scor ușor aplicabil, utilizat și de noi, este următorul: pentru șase simptome: durere, greață, vărsătură, inapetență, distensie postprandială și eructații, se acordă următorul punctaj: 0 = lipsa simptomului; 1 = intensitate redusă, nu solicită tratament; 2 = intensitate medie, necesită tratament; 3 = intensitate mare, împiedică activitatea obișnuită.

Mai sofisticat este un alt scor, care asociază intensității, frecvența. În funcție de frecvență, se adaugă un alt factor, de la 0 = niciodată la 4 = foarte des, care se poate înmulți cu scorul intensității.

Pentru evaluarea simptomelor, se pot folosi scale analog-vizuale: se cere pacientului să reprezinte grafic evoluția simptomelor, dând o notă simptomelor în fiecare zi, utilizând o scală de la 0 la 10 sau de la 0 la 100.

Prevalența simptomelor se reduce progresiv, odată cu înaintarea în vârstă, dar, paradoxal, crește tendința de prezentare la medic.

Simptomele alterează calitatea vieții.

Particularități psihocomportamentale

La toate aceste forme de dispepsie se întâlnesc mai frecvent ca la populația generală unele tulburări psihice: anxietate, depresie, somatizare.

Trăsăturile de personalitate sunt cele care influențează prezentarea subiectului dispeptic la consultație. Într-adevăr, doar cca un sfert dintre pacienții cu simptome frecvente (peste 6 pe an) simt nevoia de a se prezenta la consultații medicale. Dintre aceștia, 69% solicită sprijinul medicului deoarece acuzele sunt intense, un număr asemănător din cauza anxietății (66%) și 41% pentru a cunoaște cauza, de teama unei boli severe (32).

Tot o trăsătură comportamentală este tendința de automedicație a dispepticilor funcționali. Ei recurg nu doar la medicamente justificate, ci chiar și la antalgice de tip antiinflamator și la medicină alternativă.

Tulburări alimentare în dispepsia funcțională

Cele mai cunoscute tulburări de alimentație sunt *anorexia nervoasă* și *bulimia.* Ele sunt mai frecvente la femeile tinere. Pacienții cu anorexie și bulimie au frecvent acuze gastrointestinale. Totodată, bolnavii cu tulburări alimentare au modificări ale funcției digestive, dintre care mai frecvente sunt întârzierea evacuării gastrice și a tranzitului gastrointestinal. Astfel de modificări pot surveni și în dispepsia funcțională. Date empirice sugerează că dispepsia funcțională poate să se asocieze cu tulburările alimentare (33). Mai recent, aceiași autori au comunicat o prevalență mai mare a episoadelor anamnestice de anorexie și bulimie la dispepticii funcționali (15,7%), în comparație cu bolnavii cu suferințe organice gastroduodenale (3,1%). Simptomele funcționale gastrointestinale au apărut la mulți pacienți în perioada când aceștia acuzau tulburări de alimentație și au persistat și după ce tulburările alimentare s-au ameliorat. Nu se poate stabili o relație etiologică între tulburările alimentare și simptomele dispeptice. Cele două categorii de suferințe digestive au în comun factori de risc parțial similari și tulburări fiziopatologice asemănătoare. În concluzie, se recomandă investigarea tulburărilor de alimentație în istoricul pacienților cu simptome funcționale gastrointestinale.

Examenul clinic

Nu relevă în general modificări obiective în sindroamele dispeptice funcționale (34). Rareori se evidențiază sensibilitatea la palparea profundă în regiunea epigastrică sau punctul duodenal. Anamnestic, nu se constată scădere în greutate, nici alterarea stării generale.

Faciesul poate releva trăsături melancolice sau depresive (semnul omega sau lambda al frunții).

Examenul clinic nu relevă în general modificări obiective în sindroamele dispeptice funcționale.

Explorări diagnostice

Au ca prim scop excluderea unei cauze organice sau biochimice, pentru a se putea preciza natura secundară sau funcțională a unei dispepsii.

Simptomele singure nu au valoare predictivă pentru anumită etiologie. Se impune explorarea paraclinică. Rolul primordial revine endoscopiei. Recurgerea la endoscopie se face nuanțat și nu automat în dispespia funcțională.

În funcție de condițiile concrete sociale, economice, legislative, există două posibilități de conduită: 1) se practică de la început endoscopia digestivă superioară la orice bolnav dispeptic; 2) se practică această investigație doar dacă simptomele nu s-au ameliorat după cca 4 săptămâni de tratament de probă la un subiect tânăr (sub 45 de ani), fără factori de risc pentru o boală malignă.

O abordare cost-eficiență pledează pentru efectuarea endoscopiei doar la pacienți de peste 45-50 de ani; la bolnavi cu simptome tipice de reflux gastroesofagian; cu dureri nocturne; cu pierderi în greutate neexplicate; cu sindrom sugestiv pentru ulcerul duodenal (ameliorarea durerii la alimentație) (35).

Avantajele unei endoscopii selective sunt: reducerea numărului de endoscopii cu două treimi; reducerea efectelor secundare ale endoscopiei și ale premedicației pentru endoscopie; este foarte puțin probabil să fie pierdută șansa de a recunoaște un cancer, deoarece toate cancerele depistate la endoscopie îndeplinesc criteriile de leziune organică. Dezavantajele endoscopiei selective sunt: cca o treime dintre cazurile de leziuni peptice nu pot fi depistate, aceeași prevalență care se întâlnește la populația asimptomatică; crește numărul consultațiilor medicului generalist (cu cca 20%); unii pacienți sunt neliniștiți, trăind cu teama de cancer.

Alte explorări care se practică sunt: teste screening hematologice (VSH, leucocite, eritrocite) și biochimice (transaminaze, bilirubină, amilaze, glicemie, uree), ecografia abdominală, examenul coproparazitologic. Examenul radiologic cu prânzul baritat și determinarea acidității gastrice provocate sau nocturne au valoare secundară.

Dacă nu se evidențiază o cauză organică pentru dispepsie, se impun explorări pentru determinarea tulburării funcționale, care în general nu sunt accesibile decât unui mic procent de dispeptici: pH-metrie și manometrie esofagiană; manometrie gastroduodenală, scintigrafie gastrică cu 99mTc pentru studiul timpului de evacuare a stomacului; ecografia în timp real sau Doppler pentru evacuarea gastrică și pasajul transpiloric; barostatul pentru pragul sensibilității gastrice la distensie; electrogastrografie, impedanță gastrică etc. Ele reușesc frecvent să obiectiveze cauza funcțională a dispepsiei.

Explorarea existenței infecției cu *Helicobacter pylori* este justificată la pacienții cu simptome tenace, dar este nu este relevantă pentru etiologia și tratamentul dispespiei funcționale.

Investigația trebuie completată cu un chestionar psihologic (de ex. inventarul Minnesota).

În general, paleta investigațiilor este mai extinsă la pacienții de peste 45 de ani, cu simptome severe, cu suspiciunea de boli organice (inclusiv cancer) sau rezistente la tratament.

Forme clinice

În cursul anilor s-a încercat mereu o clasificare cât mai judicioasă, pe baza simptomelor, a formelor de dispepsie funcțională.

Binecunoscută este clasificarea Colin-Jones (30,34), mult utilizată și bine de cunoscut atunci când se fac analize ale unor cercetări populaționale. Conform acestei clasificări, subtipurile de dispepsie funcțională sunt cele din tabelul III.

Ulterior au fost adoptate noi criterii, elaborate de grupul de la Roma (4). Această clasificare cuprindea următoarele forme de dispepsie funcțională (tabelul IV).

Tabelul III

Clasificarea Colin-Jones a dispepsiilor funcționale

Tip ulceros
Durere sau disconfort epigastric prezentând cel puțin 2 criterii dintre următoarele:
1. alinate de antiacide sau alimente
2. survenind periodic
3. postprandiale
4. trezind bolnavul noaptea

Tip reflux
Definit prin dureri sau disconfort epigastric însoțite de pirozis sau regurgitări

Tip motor
Cel puțin 2 dintre următoarele criterii:
1. greață sau vărsătură
2. sațietate precoce
3. eructații excesive
4. balonări postprandiale și/sau senzație de distensie

Tip nedeterminat
Dureri sau disconfort epigastric care nu se încadrează în nici una dintre categoriile precedente

Forme de dispepsie funcțională, conform clasificării Roma

Dispepsia funcțională
1. Trei luni sau mai mult de durere sau disconfort centrate în abdomenul superior
2. Nici un semn clinic, biochimic, endoscopic sau ultrasonografic de boală organică ce ar putea explica simptomele

a. Dispepsia de tip ulceros:
Trei sau mai multe din următoarele, dar durerea în etajul abdominal superior trebuie să predomine:
1. Durere bine localizată în epigastru
2. Durere ameliorată de alimentație (în peste 25% dintre cazuri)
3. Durere ameliorată de antiacide sau antisecretorii
4. Durere care apare pe nemâncate
5. Durere care uneori trezește din somn
6. Dureri periodice cu remisii și recăderi

b. Dispepsia de tip dismotilitate
Durerea nu este simptomul dominant. Disconfortul abdominal este prezent totdeauna. El este cronic și se caracterizează prin trei sau mai multe din următoarele:
1. Sațietate precoce
2. Senzație de plenitudine postprandială
3. Greață
4. Eructații sau vomă recurentă
5. Balonare în etajul superior abdominal neînsoțită de distensie
6. Disconfort frecvent agravat de alimentație

c. Dispepsia nespecifică
Simptomele nu îndeplinesc criteriile de dispepsie ulceroasă sau de dismotilitate

Apar deosebiri conceptuale față de clasificarea mai veche. Astfel, sindomul dispeptic de tip reflux era individualizat în clasificarea, încă utilizată, a lui Colin-Jones. Simptomele care predomină sunt în acest caz pirozisul și regurgitarea. Conform concepției mai noi, întrucât aceste simptome aparțin refluxului gastroesofagian, sindromul de reflux ar trebui, ba chiar este, retras din sfera dispepsiilor funcționale, fiind înglobat în tulburările funcționale esofagiene (clasificarea de la Roma).

Sindromul dispeptic de tip gazos, denumit clasic aerofagie în clasificarea Colin-Jones, a fost desprins și el din grupul dispepsiilor, fiind etichetat ca o clasă aparte de tulburări funcționale gastroduodenale. În sindromul dispeptic gazos există balonare epigastrică și eructații. Ele sunt legate de actul alimentar, și se prezintă sindromatic ca aerofagie. Aceste simptome trebuiesc deosebite de balonarea abdominală difuză (*bloating*), care se manifestă prin meteorism cu sau fără flatulență, care sunt înglobate în tabloul intestinului iritabil. Originea lor este scăderea pragului de percepție viscerală la distensie, ca și, mai rar, hiperproducția de gaze intestinale prin acțiunea florei colonice.

Recent au fost elaborate criteriile Roma II de diagnostic și clasificare a patologiei funcționale digestive, inclusiv a dispepsiei funcționale (1). Formele sunt aceleași, dar definirea lor a fost simplificată (tabelul V).

Tabelul V

Formele dispepsiei funcționale conform criteriilor Roma II

Dispepsia de tip ulceros
Durerea centrată în abdomenul superior (cel mai frecvent supărătoare) este simptomul predominant

Dispepsia de tip dismotilitate
O senzație neplăcută sau deranjantă (disconfort) centrată în abdomenul superior este simptomul predominant; această senzație poate fi caracterizată sau asociată cu plenitudine abdominală superioară, sațietate precoce, balonare sau greață

Dispepsia nespecifică
Pacienți simptomatici ale căror simptome nu îndeplinesc criteriile de dispepsie ulceroasă sau de dismotilitate

Evoluție. Complicații

Dispepsia funcțională persistă în general în timp, fapt ce poate determina importante cheltuieli prin investigații repetate, absenteism, polipragmazie. Cunoașterea evoluției dispepsiilor este necesară pentru dezvoltarea strategiilor de sănătate publică.

Studii epidemiologice au arătat că simptomele dispar la doar 9-30% dintre pacienți în decurs de un an. Pe de altă parte, incidența unor cazuri noi este asemănătoare, așa că frecvența bolii în populația generală rămâne constantă.

Perspectivele noului mileniu sunt favorabile dispepsiei funcționale. Dacă dispepsiile organice (ulcer, cancer) vor avea o prevalență tot mai scăzută, este de așteptat ca numărul cazurilor de dispepsie funcțională să crească, laolaltă cu cele de esofagită de reflux. De aceea Quigley, în 1999, a denumit dispepsia funcțională: „tulburarea secolului XXI" (36).

O dificultate în aprecierea evoluției dispepsiei funcționale rezultă din faptul că tabloul poate varia în timp. Simptome care se adresează sferei digestive superioare se pot deplasa cu anii spre segmentele inferioare ale tubului digestiv, sau invers, pacienți cu intestin iritabil pot evolua spre dispepsia funcțională (37).

O altă dificultate constă în faptul că există cazuri în care simptomele digestive funcționale se asociază cu suferințe nefuncționale. Astfel, pacienții cu dispepsie funcțională pot avea și reflux gastroesofagian sau pacienții cu intestin iritabil pot prezenta și carență dizaharidazică. Numeroși autori refuză să încadreze astfel de cazuri între cele cu patologie funcțională. În opinia noastră, așa cum două boli organice pot coexista și sunt ambele menționate într-un diagnostic, tot așa o boală funcțională poate coexista cu alta organică, fără a-și pierde „dreptul" de a fi menționată în diagnostic.

Complicații

Nu există studii de anvergură longitudinale pe termen lung care să pună în evidență complicații ale dispepsiei funcționale. O cercetare recentă din țara noastră (38) a comunicat un număr de subiecți cu dispepsie funcțională de tip ulceros, care în timp au dezvoltat ulcer gastric sau duodenal. Se confirmă astfel teze mai vechi care au conturat conceptul de boală acidopeptică (ulceroasă și neulceroasă).

Nu se poate ști cu precizie când tulburările psihice prezente la o parte importantă dintre dispeptici sunt o complicație, o cauză sau un fenomen de însoțire, care a determinat apelarea la servicii medicale.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe corecta evaluare a simptomelor dispeptice, coroborate cu lipsa unor boli asociate sau a unor leziuni digestive organice.

Criteriile Roma II de diagnostic ale dispepsiei funcționale apar în tabelul VI (1).

Subgrupele de dispepsie funcțională (adică dispepsia de tip ulceros, de dismotilitate și nespecifică) se diagnostichează pe baza caracteristicilor din tabelul 5.

Grupul de la Roma a elaborat un chestionar destinat identificării tulburărilor funcționale gastroduodenale. El este util mai ales în studiile epidemiologice. Chestionarul pentru diagnosticul dispepsiei funcționale este redat în tabelul VII (4).

Reamintim că esențială pentru diagnosticul dispepsiei funcționale este excluderea leziunilor organice, motiv pentru care gastroscopia are valoarea diagnostică maximă.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial este important, deoarece un fals diagnostic de dispepsie funcțională poate întârzia diagnosticul unei dispepsii de etiologie organică, eventual malignă.

Un prim pas este acela de a atribui corect simptomele gastrointestinale aparatului digestiv sau unei boli extradigestive. Este necesară investigarea țintită a unei boli endocrine (hipertiroidismul, boala Addison), metabolice (diabetul zaharat cu gastropareza diabetică), unei boli de sistem (sclerodermia), unor boli neuromusculare (miotonii, neuropatii), insuficienței renale cronice, sarcinii ignorate ș.a.

Totodată se investighează aparatul digestiv, pentru depistarea vreunei suferințe organice. În acest sens are valoare diagnostică decisivă endoscopia digestivă superioară. Ecografia exclude (sau evidențiază) leziuni biliare, pancreatice, intestinale etc. Screeningul parazitologic (mai ales pentru lambliază) se impune ca obligatoriu în regiunea noastră.

După ce au fost excluse bolile extradigestive și cele organice digestive, putem lua în considerație suferințele funcționale digestive. Diagnosticul diferențial la acest nivel se face între grupele de sindroame dispeptice funcționale.

O problemă importantă de diagnostic diferențial este reprezentată de sindromul intestinului iritabil (având în comun simptome și tulburări de personalitate); în dispepsia funcțională nu se întâlnesc tulburările de tranzit și flatulența. Trebuie remarcat faptul că în cca 30% dintre cazuri se asociază cele două categorii de tulburări funcționale digestive.

Medicilor de familie le revine un rol important în formularea diagnosticului, în condițiile asistenței medicale primare, deoarece un diagnostic diferențial bine formulat permite dirijarea la timp a pacientului la specialist, respectiv la investigarea endoscopică. Apariția unor simptome sau semne de alarmă trebuie înregistrată la timp și impune să li se acorde importanța necesară (39) (tabelul VIII).

Criteriile Roma II de diagnostic al dispepsiei funcționale

Cel puțin 12 săptămâni, care nu trebuie să fie consecutive, în cele 12 luni precedente, de: (1) Dispepsie persistentă sau recurentă (durere sau disconfort centrate în etajul abdominal superior); (2) Nici o evidență de boală organică (inclusiv la endoscopie digestivă superioară) care să poată explica simptomele; și (3) Nici o evidență că dispepsia este exclusiv ameliorată prin defecare sau asociată cu debutul unor modificări în frecvența și forma scaunului (adică de intestin iritabil).

Tabelul VII

Chestionar pentru diagnosticul dispepsiei funcționale

1. Ați avut în ultimele 3 luni episoade de disconfort sau durere în partea superioară a abdomenului sau la stomac ?
   1. >≡ da
   2. >≡ nu (dacă nu, treceți la întrebarea 7)
2. Între episoade, aveți intervale libere de cel puțin două săptămâni ?
   1. >≡ da
   2. >≡ nu
3. Disconfortul sau durerea apar într-o zonă mică din abdomen sau din stomac ?
   1. >≡ da
   2. >≡ nu
4. Disconfortul sau durerea apar...(bifați tot ceea ce corespunde)
   1. >≡ înaintea meselor (foame dureroasă)
   2. >≡ după mese
   3. >≡ noaptea
   4. >≡ în somn
   5. >≡ nici una dintre cele de mai sus
5. Este disconfortul sau durerea însoțită de...(bifați tot ceea ce corespunde)
   1. >≡ greață
   2. >≡ vomă sau regurgitare
   3. >≡ pierderea apetitului
   4. >≡ balonare (senzație de distensie a abdomenului superior)
   5. >≡ sațietate rapid după ce ați început să mâncați
   6. >≡ eructații
   7. >≡ arsuri în piept
   8. >≡ nici una dintre cele de mai sus
6. Acest disconfort sau durere este ușurat de... (bifați tot ceea ce corespunde)
   1. >≡ mâncare
   2. >≡ medicamente antiacide
7. Disconfortul sau durerea se însoțesc de senzația neplăcută că alimentele rămân în stomac ?
   1. >≡ da
   2. >≡ nu

Interpretarea acestui chestionar este următoarea:

- Dispepsie funcțională: Da la întrebarea 1, dacă se exclud refluxul gastroesofagian funcțional și intestinul iritabil
- Dispepsie funcțională de tip ulceros: Da la întrebarea 1+ trei sau mai multe din: Întrebarea 2 = da + întrebarea 3 = da + întrebarea 4 = 1, întrebarea 4 = 3, întrebarea 6 = 1, întrebarea 6 = 2
- Dispepsie funcțională de tip dismotilitate: întrebarea 1+ trei sau mai multe din: Întrebarea 4 = 2, întrebarea 5 = 1, întrebarea 5 = 2, întrebarea 5 = 5, întrebarea 5 = 6, întrebarea 5 = 7

Dispepsia nespecifică: întrebarea 1, dar insuficient pentru diagnosticul dispepsiei ulceroase sau de dismotilitate.

Tabelul VIII

Simptome și semne de alarmă – Grupul Internațional de Îngrijire Gastroenterologică Primară (IGPCG):

Pierdere în greutate de peste 3 kg, neintenționată
Disfagie
Sângerare sau anemie
Vârsta peste 45 de ani și apariția de simptome noi

Pe lângă interogarea în direcția unor semne de alarmă, se impune și determinarea unui consum de antiinflamatoare nesteroidice. Peste un sfert dintre subiecții care utilizează astfel de medicamente prezintă simptome dispeptice.

Pasul următor în abordarea pacientului se centrează pe analiza simptomelor predominante. Acestea se pot înscrie, sau nu, într-un subtip de sindrom dispeptic, care poate fi evaluat în continuare țintit.

Algoritmul atitudinii față de pacientul cu dispepsie este prezentat în fig. 1.

Asocierea dispespiei funcționale cu intestinul iritabil (așa numitul *overlap syndrome*) este frecventă, iar pacienții cu dispepsie funcțională trebuie chestionați activ pentru simptome de intestin iritabil.

În fine, este necesară efectuarea diagnosticului diferențial cu alte tulburări funcționale gastroduodenale, altele decât dispepsia funcțională (40).

Aerofagia se pretează la diferențierea de dispepsia de dismotilitate. Ea se diagnostichează conform criteriilor Roma II (tabelul IX) (1).

Abordarea unui caz nou de dispepsiei (după AGA 1990)

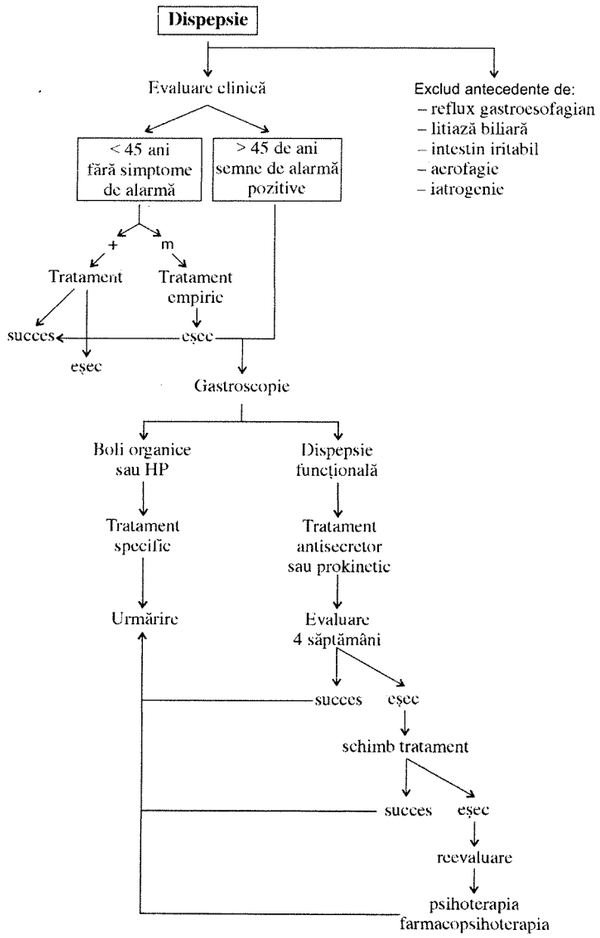


Fig. 1. Algoritmul diagnosticului în dispepsia funcțională.

Tabelul IX

Criteriile Roma II de diagnostic al aerofagiei

Cel puțin 12 săptămâni, care nu trebuie să fie consecutive, în cele 12 luni precedente, de (1) Înghițire de aer, care poate fi observată; și (2) Eructații repetate care îl deranjează pe bolnav

Criteriile Roma II de diagnostic al vărsăturii funcționale

Cel puțin 12 săptămâni, care nu trebuie să fie consecutive, în cele 12 luni precedente, de: (1) Episoade frecvente de vărsătură, apărând în cel puțin trei zile separate în decurs de o săptămână, de-a lungul a trei luni; (2) Absența criteriilor pentru tulburări de alimentare, ruminație sau boli psihiatrice majore, conform DSM-IV; (3) Absența vărsăturii autoinduse sau medicamentoase; și (4) Absența unor anomalii ale tubului digestiv sau sistemului nervos central, sau a unor boli metabolice care să explice recurența vărsăturii.

Vărsătura funcțională este o suferință care are în comun cu dispepsia funcțională greața și balonarea. Ea se definește conform criteriilor Roma II (tabelul X) (1).

Prognostic

Prognosticul de viață nu este influențat, dispepsia funcțională fiind o maladie complet benignă.

Prognosticul de lungime a vieții este similar cu cel al populației generale. Oricât ar fi de supărătoare simptomele, ele nu influențează speranța de viață. Nu s-a constatat că depresia dispepticilor ar fi un factor de risc pentru sinucidere.

Prognosticul de însănătoșire este uneori rezervat. Boala poate dura ani de zile, cu exacerbări și cu perioade de acalmie. Frecvent, simptomele au o recrudescență înainte sau după unele sărbători, când comportamentul maladiv îi predispune pe dispepticii funcționali la un nou prilej de suferință. Mobilizarea în anumite scopuri (emigrare, construcția unei case etc.), poate contribui la atenuarea simptomelor.

Prognosticul de muncă este neuniform și sever adeseori. Capacitatea de muncă poate fi alterată prin solicitarea abuzivă a serviciilor medicale și din cauza modificărilor de personalitate asociate.

Tratament

Numeroși dispeptici nu se tratează, alții recurg la automedicație sau la medicina alternativă. Doar o parte dintre bolnavi solicită ajutor medical calificat.

Dispepsia funcțională pretinde o abordare deosebită, deoarece este vorba despre simptome de lungă durată la bolnavi cu particularități de personalitate. Empatia față de pacient este o condiție indispensabilă.

Măsurile igieno-dietetice

Dieta se ajustează după simptomele predominante și experiența pacientului, fără a pretinde restricții exagerate. Se evită acele alimente care produc suferințe: alimente acide, condimente, supe concentrate (hiperosmolare), în dispepsia de tip ulceros; grăsimile, alimentele greu digerabile în dispepsia de dismotilitate. Se vor evita sufleurile, înghețata, fasolea, varza, băuturile carbogazoase de către bolnavii cu balonări și eructații; bulionul, oranjada, condimentele atunci când sunt prezente simptomele de reflux ș.a.m.d. Mesele trebuie servite fără grabă, după un orar regulat. Trebuie încurajate renunțarea la toxice, asigurarea unui program de relaxare, crearea unui suport social de protecție față de stres. Alcoolul nu este contraindicat, dacă este tolerat de bolnavi, desigur în limitele consumului rațional. Pacienții vor fi însă avertizați că alcoolul intensifică unele simptome (durere, pirozis).

Tratamentul farmacologic

Se adresează factorilor patogenetici. Nu există un consens privitor la tratamentul de primă intenție. În principiu se începe în dispepsia de tip ulceros prin administrarea de antiacide și antisecretoare anti-H_2 (41). În dispepsia de dismotilitate se impune administrarea de prokinetice. În dispepsia de tip nedeterminat se poate începe terapia fie cu un prokinetic, fie cu un antisecretor. În caz de eșec terapeutic, se înlocuiește prokineticul cu un antisecretor sau invers. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității lipsei de efect a terapiei și îndrumați să respecte măsurile igieno-dietetice.

Tratamentul prokinetic

Influențele farmacologice asupra motilității gastrointestinale asigură baza terapiei bolilor funcționale gastrointestinale. Ele decurg din mecanismele de control ale motilității tubului digestiv: sistemul nervos vegetativ enteric și extrinsec, peptidele gastrointestinale.

Medicamentele prokinetice sunt acele medicamente capabile să accelereze tranzitul conținutului din tractul gastrointestinal. Această categorie cuprinde mai multe feluri de substanțe, cu structură diferită și cu mecanism de acțiune diferit, dar având în comun efectul de stimulare a motilității digestive (42).

Prokineticele acționează pe diverse segmente ale tubului digestiv, de aceea se pot administra în diverse boli, precum gastropareza, constipația, intestinul iritabil, pseudoobstrucția intestinală. De asemenea, se utilizează în orice alte boli, chiar organice, care prezintă simptome ca: sațietate precoce, inapetență, greață, eructații, regurgitare, vărsătură, distensie abdominală, dispepsii, dureri abdominale,

constipație, pirozis. Deoarece sunt utilizate pe scară atât de largă, costul social al acestor medicamente este depășit în statele avansate doar de antalgicele banale (43).

Metoclopramidul

Reprezintă primul prokinetic de largă utilizare și până de curând unicul utilizat în SUA, dar și la noi în țară.

Este aplicat în clinică de cca 20 de ani. Este un derivat liposolubil de acid para-amino-benzoic. Atinge nivelul plasmatic maxim la o oră, are un timp de înjumătățire de 3-5 ore, o biodisponibilitate de 30-97% și eliminare urinară.

Stimulează eliberarea de acetilcolină și prin aceasta motilitatea gastrică, atât la dispeptici cu gastroparează, cât și la sănătoși. O parte din efecte se datorează însă și unei acțiuni antidopaminergice, prin care se inhibă relaxarea adaptativă a fundusului gastric. Acțiunea antiemetică pentru care metoclopramidul este frecvent utilizat este atribuită antagonizării receptorilor antiserotoninergici $5HT_3$. Cu toate că în experiment crește motilitatea pe musculatura netedă intestinală, la om nu are efect decât pe tubul digestiv proximal. Se utilizează de aceea pentru dispepsiile de tip dismotilitate, pentru greață, vărsături indiferent de origine, pentru refluxul gastroesofagian. Recent s-a constatat că ar putea crește tonusul sfincterului esofagian inferior și că, prin urmare, ar putea fi aplicat chiar și în hemoragiile esofagiene variceale. Un neajuns constă în faptul că molecula de metoclopramid străbate bariera hematoencefalică, astfel încât poate provoca efecte secundare de tip extrapiramidal (tremurături și somnolență). Efectele secundare pot apărea la cca 4% dintre bolnavii tratați. Mult mai rar pot apărea anxietate, diaree, ginecomastie. Se administrează în doză de 10 mg de 4 ori pe zi sau 10-20 mg x 3/zi, după nevoie. Se poate administra și în injecție i.m. sau în perfuzie.

Cisapridul

Este un derivat de benzamidă care stimulează motilitatea gastrointestinală și crește coordonarea antro-pilorică, ceea ce face posibilă accelerarea evacuării gastrice. Are avantajul de a fi activ și asupra intestinului și chiar asupra colonului, ceea ce îl face foarte util în tratamentul constipației de transport. Administrat pe termen lung, deși dă toleranță mai greu decât metoclopramidul, poate totuși să își piardă eficiența. Medicamentul eliberează acetilcolină. Eliberarea acestui mediator este probabil datorată antagonizării receptorilor de serotonină tip 3 ($5HT_3$). Ca și la alte serotoninergice, antagonizarea receptorilor $5HT_3$ este însoțită de acțiunea agonistă asupra receptorilor $5HT_4$. Este posibil ca cisapridul să influențeze și transmiterea altor mesageri chimici, de exemplu crește concentrația tisulară de endorfină, de asemenea crește concentrația postprandială de motilină și de polipeptid pancreatic PP și scade concentrația de colecistokinină.

Chiar în administrare într-o singură zi, cisapridul ameliorează simptomele dispeptice comparativ cu placebo (44).

Cisapridul reduce pragul de disconfort la distensia intragastrică cu un barostat, în paralel cu creșterea complianței gastrice (45). Aceste date recomandă studii viitoare asupra cisapridului nu doar în legătură cu efectul asupra motilității, ci și a funcției senzoriale a stomacului.

Se lucrează în prezent la noi substanțe care să interacționeze cu receptorii de serotonină, și care să fie mai selective. Una dintre acestea, introdusă deja în testările umane, este preparatul SDZ HTF 919, cu acțiune agonistă numai pe receptorii $5HT_4$. Sunt necesare noi studii despre utilitatea agoniștilor $5HT_4$ și a antagoniștilor $5HT_3$, deoarece repartiția receptorilor de serotonină este variabilă pe intestin și colon, astfel încât efectul pe stomac poate fi anulat prin efectul contrar pe un segment inferior al tubului digestiv.

Cisapridul se administrează în doze de 5-20 mg x 3/zi, ajunge la nivel plasmatic maxim în 8-10 ore, are o biodisponibilitate de 40-50% și se excretă în urină și scaun. Ca efecte secundare, se remarcă sporirea numărului de scaune, ceea ce reprezintă un efect secundar doar la bolnavii neconstipați. De mare gravitate sunt aritmiile cardiace descrise la pacienții cu cardiopatie ischemică care au utilizat cisaprid. Din această cauză, preparatul a fost retras din uz în unele țări.

Domperidona

Este un derivat de benzimidazol care antagonizează specific efectele dopaminei asupra tubului digestiv. Astfel este contrabalansată acțiunea inhibitorie a dopaminei, transmițător din categoria sistemului nonadrenergic-noncolinergic. Domperidona nu are efect colinergic, de aceea nu poate fi antagonizată de atropină, ca cei doi compuși de mai sus.

Nu străbate bariera hemato-encefalică și acționează doar la nivel periferic. Accelerează tranzitul gastric și crește coordonarea antro-pilorică. Are și o puternică acțiune antiemetică, prin efect direct asupra trigger-ului vomei. Se administrează în doză de 3-4 x 10 mg/zi *ante cibum*. Nivelul plasmatic maxim este atins la 7-16 ore, are o biodisponibilitate de 12-18% și se elimină prin urină și fecale. Dintre efectele secundare menționăm simptome extrapiramidale (foarte rar !), galactoree la femei și ginecomastie la bărbați, prin creșterea prolactinei.

Antagoniștii și agoniștii serotoninergici

Antagoniștii $5HT_3$ și agoniștii $5HT_4$ sunt de curând utilizați. Nu ne referim la derivații de benzamidă de mai sus, ci la antagoniști specifici precum ICS-205430, GR 38032F, BRL 24924, BRL 46470 și MDL 72222. Aceste substanțe au efect antiemetic pronunțat și sunt aplicate în controlul vomei după chimioterapie. Despre ICS 205930 se știe că accelerează evacuarea gastrică. Totuși, nu se cunosc încă date suficiente privitoare la distribuția gastrointestinală a receptorilor $5HT_3$. Ei sunt implicați în modularea reflexelor feedback senzoriale din tubul digestiv. Singurul medicament din această categorie care este curent utilizat în clinică este ondansetronul, pentru emeza indusă de citostatice.

Eritromicina

Eritromicina stimulează producerea de CMM la om și animale de laborator. Răspunsul este însă variabil, în funcție de doză. Acest efect se observă pe diverse segmente ale tubului digestiv: esofag, stomac, intestin, sistem biliar. Deoarece apariția CMM sub eritromicină a corespuns cu creșterea nivelului plasmatic de motilină, s-a emis ipoteza că eritromicina ar acționa prin receptorul de motilină. În prezent se încearcă dezvoltarea unor agenți macrolidici fără efect antibiotic, dar cu efect prokinetic mai pregnant, așa-numitele *motilide*.

Antagoniștii de colecistokinină

Se cunoaște că CCK întârzie evacuarea gastrică. Receptorii specifici ai CCK, precum loxiglumidul și preparatul MK-329, stimulează viteza de golire a stomacului. Perspectivele lor de utilizare clinică sunt însă limitate, deoarece CCK intervine în întârzierea evacuării gastrice doar la un procent mic de pacienți.

Antagoniștii opiacei

Se știe că opiaceele modifică motilitatea digestivă. Antagoniștii opiacei au efect motor invers. Naloxonul este cel mai bine cunoscut antagonist opiaceu care stimulează evacuarea gastrică la unii bolnavi cu gastroparează.

Agoniștii opiacei

În ultimii ani au fost propuse medicamente destinate să reducă nivelul percepției viscerale, crescând pragul senzorial periferic sau reducând transmisia aferentă. Din această categorie de medicamente, cel mai utilizat este trimebutina (Debridat), agonist opiaceu pe receptorii N, Π și Γ (doza uzuală: 3x 100-200 mg/zi).

Derivații de trimebutină au acțiune prokinetică prin intermediul receptorilor kappa-opiacei. La concentrații mari predomină însă acțiunea spasmolitică, cu încetinirea motricității. Trimebutina este mai activă pe intestin, în timp ce fedotozina este mai activă pe motilitatea antrală.

Leoprolidul acetat este un analog de GTRH care, administrat la bolnavi cu gastroparează, a determinat ameliorarea simptomatologiei. Preparatul nu este încă utilizat curent.

Octreotidul (derivat de somatostatină) a fost propus pentru efectul său farmacologic, dar prețul mare nu îl recomandă uzului curent.

Inhibarea sensibilității gastrice

Se efectuează studii preliminare care urmăresc inhibarea senzației viscerale cu antiserotoninice tip $5HT_1$ (Sumatriptan) și alfa-2-adrenergice (Clonidin).

Tratamentul antisecretor gastric

Tratamentul antisecretor este indicat pentru a suprima aciditatea gastrică, implicată în patogeneza durerii și a simptomelor de reflux care pot însoți dispepsia propriu-zisă.

Inhibitorii pompei de protoni

Omeprazol

Terapia modernă antisecretorie se efectuează în prezent cu inhibitori de pompă de protoni. Dintre aceștia, cel mai utilizat este omeprazolul.

Acțiunea sa se produce prin blocarea ATP-azei de H^+ și K^+ (pompa protonică) (vezi cap. *Ulcerul gastric și duodenal*). Aceasta este o enzimă a celulei parietale care determină efluxul de ioni H^+ care intră în compoziția HCl. Administrat oral, are o biodisponibilitate de peste 50% și timp de înjumătățire de 60 minute. Marea majoritate a cataboliților săi se elimină prin urină. Se administrează în doză de 10-20 mg/zi, în dispepsia funcțională nefiind nevoie de obicei de doze mai mari. Are efecte secundare minore: greață, constipație. Durata terapiei este de una-trei săptămâni. Nu se recomandă prelungirea empirică a tratamentului în cazul rezistenței simptomelor la terapie, fără a se efectua gastroscopie.

Mai multe studii au demonstrat că terapia cu omeprazol este eficientă în tratamentul empiric al dispepsiei, mai ales a celei de tip ulceros (46).

Alți inhibitori de pompă de protoni sunt *lansoprazolul, pantoprazolul, raboprazolul, esomeprazolul* etc.

Acești produși au particularitatea că nu interferează cu citocromul p450, deci nu influențează metabolizarea altor medicamente. Lansoprazolul are o biodisponibilitate înaltă, de 80%, și timp de înjumătățire de 3 ore, dar efectul este de durată. Dozele uzuale sunt de 30 mg/zi. Pantoprazolul se administrează în doze de 10-20 mg/zi. Având în vedere costul ridicat al acestor două preparate, utilizarea lor este rezervată bolilor peptice organice și esofagitei de reflux, mai puțin dispepsiei funcționale.

Antagoniștii receptorilor H2

Se pot utiliza, de asemenea, în tratamentul dispepsiei funcționale, în special al celor cu

simptomatologie de tip ulceros. Această categorie de medicamente conține substanțe cu formule chimice diferite, având în comun faptul că blochează receptorii histaminici de pe celulele parietale. Histamina este un excitant al secreției gastrice.

Capul de serie, *cimetidina* se fixează pe receptorii H^2 de la polul superior al celulei parietale, antagonizând competitiv histamina și împiedicând astfel funcția secretoare a celulei parietale. Ea acționează în subsidiar și asupra mecanismelor vagal și gastrinic de stimulare a secreției gastrice. Biodisponibilitatea cimetidinei este de 60%, iar concentrația plasmatică maximă se atinge deja la 1-2 ore, corespunzând și timpului de înjumătățire. Se administrează în dispepsia funcțională în doză de 400-800 mg/zi în doză unică, seara la culcare, sau fracționat în două prize.

Ranitidina nu interferează cu citocromul p450, astfel încât poate fi administrată fără teama de interferență cu alte medicamente. Are potență mai mare decât cimetidina și se administrează în doze de 150-300 mg/zi în doză unică vesperală. Biodisponibilitatea ei este de 50%, iar remanența efectului mai îndelungată, până la 10 ore.

Famotidina are potența și mai mare, încât doza zilnică poate fi de numai 40 mg/zi. Biodisponibilitatea este de 45%, iar timpul de înjumătățire de 2-3 ore.

Antiacidele

Sunt medicamente utilizate pentru neutralizarea secreției gastrice. Eficacitatea medicamentelor depinde de capacitatea lor de a neutraliza aciditatea gastrică (sau esofagiană). Ele pot produce însă un *rebound* al aciditații, mediată de gastrina a cărei secreție este stimulată de neutralizarea pH-ului acid intraluminal. Principalele antiacide sunt:

Hidroxidul de aluminiu: are acțiune antiacidă nesistemică (nu produce alcalinizarea mediului intern), dar și antipeptică, deoarece inactivează pepsina la pH crescut. Acționează mai lent și cu potență moderată. Se folosește ca gel lichid sau uscat, de obicei în sistem *on demand,* adică ori de câte ori apar simptomele (durere, pirozis). Se administrează în doză de 0,5-1 g pe doză (10-30 ml gel).

Hidroxidul de magneziu: are acțiune intensă și de durată scurtă, nesistemică. Produce diaree ca efect secundar frecvent. Se administrează în doză de 10-15 ml pe doză sau 500 mg pulvis.

Trisilicatul de magneziu: are efect lent și durabil. Se administrează în doză de 1-2 g. Poate favoriza litiaza renală.

Carbonatul de calciu și bicarbonatul de sodiu se mai folosesc empiric sau în combinații magistrale, dar tind să fie înlocuite în uz.

Adsorbantele

Se utilizează frecvent mai mult decât este necesar. Recomandarea logică o reprezintă balonarea și aerofagia. Există la dispoziție tradiționalul *cărbune medicinal*, care este un adsorbant propriu-zis, cu efect probabil mai degrabă placebo (culoarea). Se administrează în doze de 2-6 g/zi. Se poate folosi Eucarbon, o combinație de cărbune și Senna, în doze de 3-6/zi.

O alternativă mai recentă este reprezentată de *dimeticon* și *simeticon*. Acești compuși reduc bulele de gaz în particule mai mici, care pot fi mai ușor adsorbite. Ei sunt polimeri silanici, al doilea cuprinzând și bioxid de siliciu. Se administrează în doze de 250-500 mg. Nu au efecte secundare, doar rareori produc constipație, însă nici efectul antiflatulent nu a fost obiectivat riguros științific.

Antispasticele uzuale

Anticolinergicele cele mai utilizate sunt scobutilul și propantelina. Ele sunt utile pentru că reduc excitația vagală asupra funcției motorii și secretorii, dar în prezent sunt folosite mai ales de pacienții care se autotratează. Eficacitatea lor a fost între timp depășită de alte medicamente.

Se utilizează asociat cu antiacidele, împreună cu care reprezentau acum două decenii tratamentul de elecție al bolii ulceroase.

Pirenzepina este tot un anticolinergic, cu acțiune specifică antimuscarinică M2. Utilă în tratamentul dispepsiei de tip ulceros, începe să dispară din practică.

Papaverina este un musculotrop care relaxează fibrele musculare netede. Acțiunea antialgică este mai eficientă în administrarea parenterală decât în cea orală. Este folosită pentru tratament simptomatic antialgic.

Antagoniștii de calciu

Sunt blocante ale canalelor lente de calciu. Utilizate în bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, aritmii supraventriculare), ele pot fi utilizate în caz de durere în dispepsia funcțională. Efectul nifedipinei asupra motilității gastrice și esofagiene (vezi mai jos) nu recomandă utilizarea acestor preparate.

S-au sintetizat antagoniști de calciu cu acțiune specifică asupra musculaturii netede gastrointestinale. Un astfel de produs este *pinaverium* (Dicetel), care are efecte bune în intestinul iritabil. Poate fi utilizat și în dispepsia funcțională.

Colereticele

Sunt rutinar prescrise de unii medicii generaliști, deoarece simptomele dispeptice sunt eronat atribuite „colecistitei". Pe de altă parte, efectul colereticelor nu este superior celui produs de placebo. De aceea **nu** recomandăm administrarea de coleretice în dispepsia funcțională !

Enzimele pancreatice

Numeroși pacienți dispeptici utilizează din proprie inițiativă enzime pancreatice, mai ales împotriva balonării. Deoarece simptomatologia nu are legătură cu funcția pancreasului exocrin, orice efect pozitiv atribuit enzimelor pancreatice este de fapt un efect placebo. Nu recomandăm produsele conținând enzime pancreatice la dispepticii funcționali.

Anestezicele de contact

O frumoasă carieră au cunoscut în practică soluțiile diluate 1-2% de procaină sau xilină, administrate preprandial. Reduc disconfortul precoce produs de alimente prin scăderea excitabilității radioceptive. Erau utile și în aerofagie. Metabolizarea lidocainei la primul pasaj hepatic, durata scurtă de acțiune, riscul de alergii și dezvoltarea farmacopeei au condus la declinul utilizării acestui grup de medicamente.

Eradicarea Helicobacter pylori

Nu există o unanimitate de păreri asupra necesității eradicării *H. pylori* în dispepsia funcțională. După unele opinii, nu este necesară, dar este recomandată de unele grupuri de consens.

După ce s-a demonstrat că eradicarea infecției reduce numărul de recidive ale bolii ulceroase, s-a propus, justificat, ipoteza că eradicarea infecției este utilă și în dispepsia funcțională.

Reuniunea de consens de la Maastricht încadrează dispepsia funcțională între condițiile care necesită tratament la aprecierea medicului curant.

Un studiu multicentric britanic prezintă rezultate care pledează pentru eficacitatea abordării dispepsiei funcționale prin tratarea infecției cu *H. pylori* (47). În acest studiu britanic, 21% dintre dispepticii tratați au devenit asimptomatici la un an, față de 7% din grupul dispepticilor care nu au fost tratați pentru *H. pylori*. Tratamentul s-a efectuat cu omeprazol 2x20 mg, amoxicilină 3x500 mg și metronidazol 3x400 mg timp de 14 zile. Cu această schemă, infecția a fost eradicată la 85% dintre pacienți. În schimb, un alt studiu multicentric (48) nu reproduce aceste rezultate favorabile.

Diferența dintre cele două studii se poate explica prin metodologia diferită utilizată de cele două grupuri, care a dus la consemnarea unui număr foarte mic de vindecări spontane în grupul cu placebo.

În caz că se decide eradicarea *H. pylori*, la noi în țară s-a răspândit cu bune rezultate prescrierea unei combinații de amoxicilină și metronidazol, preambalate pentru o administrare cât mai comodă. Asocierea acestei combinații cu omeprazol în cure de 7 sau 14 zile produce o eradicare în cca 80%. Ca alternativă, se poate asocia claritomicină la amoxicilină și omeprazol.

Sărurile de bismut sunt și ele utilizabile în infecția cu *H. pylori*. Au efect de vindecare a ulcerului, de citoprotecție (slab) și bactericid. Unul dintre aceste preparate este dicitrat-bismutatul de natriu. Doza este de 2x2 tablete a 300 mg/zi. Un alt preparat este cel care conține pe tabletă 50 mg bismut subgaleat și 100 mg bismut subnitrat. Se administrează 3x2 tb/zi. Aceste preparate se asociază în terapia triplă sau cvatruplă a *H. pylori*.

Efectul placebo

Circa 50-80% dintre pacienții cu dispepsie funcțională răspund favorabil la placebo. În schimb, există cazuri refractare la tratament. Factorii care prezic un răspuns favorabil la tratament sunt vârsta sub 40 de ani și nivelul educațional ridicat. Dacă prokineticele nu au efect, se poate încerca cu un antisecretor, și invers.

O problemă importantă este legată de dificultatea de evaluare a preparatelor pentru simptomele dispepsiei funcținale, deoarece, pe bună dreptate, se afirmă că istoria tratamentului medical este istoria răspunsului placebo.

Dar cel mai bun placebo este însuși medicul. Au un rol important atitudinea față de pacient, reputația medicului, calmul, discuția fermă cu pacientul. Mai ales în patologia funcțională, unde efectul placebo este și mai puternic decât în patologia organică, se consideră că „cel mai bun remediu este un medic cu răbdare", pentru simptomele persistente și tracasante.

Tocmai rata mare a răspunsului placebo explică înfloritoarea utilizare a tehnicilor terapeutice alternative în patologia funcțională digestivă.

Terapia alternativă

Dintre mijloacele terapeutice neconvenționale menționăm unele acceptate ca metode alternative de tratament: acupunctura, homeopatia, fitoterapia, medicina ayurvedică etc. Altele sunt neverificate și frizează normele de etică: rezonanța bioenergetică, aromoterapia, urinoterapia.

Faptul că numeroase simptome dispeptice persistă și sunt rezistente la tratament îi determină pe numeroși pacienți să își piardă încrederea în posibilitățile medicinei alopate de a-i vindeca. Ei se îndreaptă spre medicina alternativă, care cunoaște în prezent un avânt pe care viitorul i-l va limita cu siguranță, de îndată ce se va constata ineficiența acesteia. În SUA s-au dublat în ultimii ani cheltuielile pe remedii alternative pentru bolile digestive (iar o bună parte dintre acestea sunt funcționale).

Singurele studii științifice asupra terapiei neconvenționale s-au efectuat pentru acupunctură, în

intestinul iritabil. Rezultatele curative nu au fost convingătoare.

Psihoterapia

Tratamentul psihoterapic cel mai modern este psihoterapia cognitiv comportamentală. Prin această abordare se încearcă combaterea proceselor psihice de acompaniament: anxietatea, depresia, oncofobia etc. Principiul constă în aflarea convingerilor despre simptome ale pacienților și restructurarea lor (reformularea gândurilor, disputa logică a cogniției bolnavului, modificarea comportamentului). Metoda este bazată pe cunoștințe de psihologie experimentală și este mai justificată științific, comparativ cu psihanaliza.

Pentru bolnavii ale căror simptome au apărut după un stres (în cadrul așa-numitei *posttraumatic stress disorder*) este necesară abordarea tuturor aspectelor psihice legate de factorul traumatizant.

Hipnoza este un mijloc util de a-i induce pacientului noi convingeri asupra bolii și de a-i modifica comportamentul maladiv.

O metaanaliză a trialurilor de psihoterapie în bolile funcționale digestive (44) a depistat un mare număr de studii la care metodologia științifică includea erori sau care nu erau corect proiectate. De aceea, avem rezerve în a recomanda psihoterapia în exclusivitate, fără a o asocia farmacoterapiei. În acest context, devine un mijloc terapeutic adjuvant valoros. Subliniem că psihoterapia nu se poate efectua fără un diagnostic medical corect.

Farmacoterapia psihotropă

Anxietatea și depresia sunt cele mai frecvente tulburări psihice în dispepsia funcțională. Atunci când ele interferează cu viața cotidiană, alterându-i calitatea, este justificată administrarea de medicamente psihotrope.

Anxioliticele

Sunt medicamente care reduc anxietatea. Au, de asemenea, efect sedativ și hipnotic. Există mai multe categorii de anxiolitice.

Benzodiazepinele au eficiență terapeutică foarte bună, acțiune de durată și efecte secundare reduse. Diazepamul este cel mai bine cunoscut. Poate fi utilizat atât ca somnifer, cât și ca tranchilizant. Dozele anxiolitice sunt de 10-30 mg/zi. Clordiazepoxidul are în plus și efect miorelaxant. Medazepanul este larg utilizat, tot în doză de 20-30 mg.

Barbituricele sunt și ele tranchilizante, pe lângă efectul hipnotic important pe care îl au.

Propranololul și clonidina sunt medicamente care produc și ele anxioliză, odată cu scăderea hipertensiunii arteriale.

Buspirona este un antiserotoninic 5-HT1A. Are biodisponibilitate mare și se administrează în doze de 5 până la 30 mg/zi, ca anxiolitic.

Antidepresivele

Așa cum le indică denumirea, modifică dispoziția afectivă depresivă. Se clasifică în antidepresive triciclice și atipice. Cele triciclice au și un efect anxiolitic, sedativ și anticolinergic. Produc hipotensiune și sunt cardiotoxice. Antidepresivele atipice sunt selectiv antidepresive. Specificitatea de acțiune a antidepresivelor atipice, comparativ cu cele triciclice, face ca doar cele din urmă să fie utile în durerea din dispepsia funcțională. Cele atipice pot fi administrate în formele mai severe de depresie.

Mecanismul de acțiune se bazează pe interacțiunea cu receptorii serotoninergici și adrenergici.

Cele mai utilizate preparate sunt:

Amitriptilina este un antidepresiv triciclic amină terțiară. Are efect antidepresiv puternic, de asemenea anxiolitic și sedativ. Are biodisponibilitate de cca 50% și timp de înjumătățire de 21 ore. Se administrează 25 mg de două ori pe zi.

Nortriptilina este un antidepresiv triciclic amină secundară și are mai puține efecte secundare. Se utilizează în doze de 30-40 mg/zi.

Doxepina este un antidepresiv triciclic amină secundară. Are efect antidepresiv, dar și antihistaminic. Se prescrie în doze asemănătoare cu ale amitriptilinei.

Maprotilina este tot antidepresiv triciclic amină secundară. Se recomandă atunci când există și o stare de agitație, deoarece este și un sedativ puternic.

Antidepresivele atipice sunt prea puternice pentru dispepticii funcționali și sunt rezervate tratamentelor psihiatrice.

Dovezi ale implicării factorilor psihocomportamentali în patologia funcțională digestivă sunt aduse de lucrările care raportează rezultatele bune ale psihoterapiei. Eficacitatea terapiei este totuși dificil de estimat, deoarece 30-70% dintre dispepticii funcționali sunt receptivi la placebo. Rezultate favorabile au obținut cu tratament psihotrop Creed și Guthrie, 1989 (27), care recomandă tranchilizante, hipnoterapie, terapie comportamentală. Psihoterapia cognitivă permite evidențierea ameliorărilor la 3 și 12 luni de tratament, precum și creșterea adaptabilității la stres. Hipnoterapia este utilă, mai ales sub 50 de ani. Pentru scăderea stresului se indică antrenament în vederea scăderii excitabilității, creșterii autocontrolului, modificărilor cognitive, practicarea unor tehnici de relaxare, incluzând yoga și meditația transcedentală. Bio-feedback-ul este util în reeducarea reflexelor de defecare. Personalitatea bolnavului este importantă nu doar pentru diagnostc, ci și pentru evoluție, foarte mulți fiind rezistenți la tratament. (Doar 9% devin asimptomatici după 2 luni de tratament.)

Profilaxie

Este dificil de realizat, deoarece suferința este extrem de comună, iar patogeneza nu este bine cunoscută.

Măsurile de profilaxie primară includ însușirea din copilărie a unor deprinderi de viață echilibrată și a unor principii de nutriție corectă.

Profilaxia secundară se adresează recidivelor simptomatice, aici nefiind vorba despre complicații. Ea cuprinde măsuri farmacoterapeutice și psihoterapeutice, precum și instruirea pacientului cu privire la natura suferinței sale. Nu există date privind succesul strategiilor profilactice în dispepsia funcțională.

Reintegrarea socioprofesională

Este adresată doar acelor pacienți cu suferință foarte severă, care nu reușesc să ducă o viață normală, inclusiv să lucreze. Este vorba în general despre bolnavi cu tulburări psihice asociate, de aceea factorul psihic trebuie abordat cât mai energic. În afara cazurilor psihiatrice, suferința nu impune expertiza capacității de muncă. Formele severe răspund foarte greu la tratament și nu se reușește reintegrarea socială.

Bibliografie

1. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders. In: Drossman DA ed. *Rome II. The functional gastrointestinal disorders.* McLean, VA: Degnon Associates 2000; 299-350.

2. Dumitrașcu DL, Pascu O. Dispepsia funcțională. Cluj: Ed. Dacia 1999.

3. Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R et al. Definition and investigation of dyspepsia: consensus of an international ad hoc working party. Dig Dis Sci 1989; 34:1272-1276.

4. Talley NJ and Working Team. Functional gastroduodenal disorders. In Drossman DA ed. *The functional gastrointestinal disorders*. Boston: Little Brown and Company 1994; 115-174.

5. Malfertheimer P. Current concepts in dyspepsia: a world perspective. Proceedings Symposium „The hidden challenge of dyspepsia and heartburn". Vienna Sept 8; 1998; 13-14.

6. Papazian A. La dyspepsie. PostU' FMC-HE 1999; 1-2.

7. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1991; 26 Suppl 182;17-24.

8. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. Br Med J 1989; 298:30-32.

9. Bruley des Varannes S, Galmiche JP și colab. Douleurs epigastriques et regurgitations: epidemiologie descriptive dans un echantillon representatif de la population francaise adulte. Gastroenterol Clin Biol 1988; 12: 721-728.

10. Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Dyspepsia in consulters and non-consulters: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 917-924.

11. Jonson KA, Gotthard R, Bodemar G și colab. The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown etiology. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 385-389.

12. Collins SM: The immune system. In Kumar D, Wingate DL: *An illustrated guide to gastrointestinal motility*, 2nd edition, Edinburgh: Churchill-Livingstone1993; 118-129.

13. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in irritable bowel syndrome. Gut 1973; 14: 125-132.

14. Leman M, Dedering JP, Flourie B. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. Dig Dis Sci 1991; 36:1249-1254.

15. Malagelada JR, Azpiroz F. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. Gastroenterology 1987; 92: 934-943.

16. Malagelada JR. The quest for a physiological answer to dyspepsia. Gastroenterology 1998; 115:1586-8.

17. Tack J, Piessevaux H, Coulie B și colab. Role of impaired gastric accomodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenetrology 1998; 115: 1346-1352.

18. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. Gut 1998; 42: 814-822.

19. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB și colab. Gastric accomodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of Helicobacter pylori infection and vagal function. Gut 1999; 44: 55-64.

20. Black D, Trevethick M. The kappa opioid receptor is associated with the perception of visceral pain. Gut 1998; 43: 312-313.

21. Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F și colab. Altered vagal and mechanosensory function in chronic non-explained dyspepsia. Gut 1998; 42: 501-506.

22. Aziz Q, Thompson DG, Ng VW și colab. Cortical processing of human somatic and visceral sensation. J Neurosci 2000; 26: 2657-2663.

23. El-Omar E, Penman I, Ardill JE, McColl KE. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. Gut 1995; 36: 534-538.

24. Galmiche JP, Jian R, Mignon M, Ruzsniewski P. Non-ulcer dyspepsia. Pathophysiological and therapeutic approaches. Paris: John Libbey Eurotext 1992.

25. Folks DG, Kinney F. The role of psychosocial factors in gastrointestinal conditions. Psychosomatics 1993; 33: 257-270.

26. Enck P, Wienbeck M. Epidemiology and psychological factors in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 979-989.

27. Talley NJ, Philips SF, Bruce B și colab. Relation among personality and symptoms in non-ulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1990; 99: 327-333.

28. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L et al. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998; 114: 582-594.

29. Heading RC. Definitions of dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1991; 21 (Suppl. 182): 1-6.

30. Creed F, Guthrie E. Psychosocial factors in irritable bowel syndrome. Gut 1987; 28: 1307-1318.

31. Stanghellini V, Barbara G, Sabrisli D şi colab. Management of dyspepsia. BMJ 1998; 316: 1288-9.

32. Halter F, Giger M, Brignoli R. Funktionelle Dyspepsie. Abklärungsstrategien und Kostenfragen. Der Informierte Arzt 1997; 19-20, 901-4.

33. Porcell P, Leandro G, De Carne M. Functional gastrointestinal disorders and eating disorders. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 577-582.

34. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G şi colab. Management of dyspepsia: report of a working party. Lancet 1988; 1: 576-579.

35. Talley NJ, Weaver Al, Tesmer DL şi colab. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups referred for upper endoscopy. Gastroenterology 1995; 105: 1378-1386.

36. Quigley EMM. Functional dyspepsia – the 21st century disorder ? Symp Innovation towards better GI care. Madrid. March 13-15, 1999.

37. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology 1992; 102: 1259-1268.

38. Manuc M, Oproiu C, Oproiu A. Long-term evolution of patients with functional dyspepsia. Rom J Gastroenterol 1998; 7: 91-96.

39. Whittaker M: Consensus guideline for evaluating and treating patients with upper gastrointestinal symptoms in the primary care setting. Pharmacoeconomics 1998; 14 Suppl. 2: 5-10.

40. Ducrotte P, Maillot C, Savoye G. Dyspepsie chronique idiopathique. Hepato-Gastro 2000; 7: 373-382.

41. Malfertheimer P. *H. pylori* therapy in functional dyspepsia – a critical appraisal. Symposium „Consequences of *H. pylori* eradication in functional dyspepsia". Budapest Sept. 1998.

42. Tosetti C, Stanghellini V. Management of dyspepsia in general practice – a clinical assessment. Pharmacoeconomics 1998; 14: 57-60.

43. Allescher HD. From pharmacology to clinical therapy. J Gastroenterol 1997; Suppl 2: 32-38.

44. Eberl T, Barnert J, Dumitrașcu DL şi colab. The effect of cisapride on dysmotility-like functional dyspepsia: reduction of the fasting and postprandial area but not of the postprandial antral expansion. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 991-995.

45. Tack J, Coulie B, Broekaert D. Role of gastric tone and perception of gastric distension in functional dyspepsia – the influence of cisapride. Motility 1998; 42: 7-10.

46. Talley N J, V. Meinecke-Schmidt, Pare P et al. Is acid suppression efficacious in non-ulcer dyspepsia ? A double-blind randomized controlled trial with omeprazole. Gastroenterology 1998; 114: A305.

47. McColl K, Murray L, El-Omar E şi colab. Symptomatic benefit from eradicating *H. pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1869-74.

48. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K et al. Eradication of H. pylori in functional dyspepsia: randomized double-blind placebo controlled trial with 12 months follow-up. N BMJ 1999; 318: 833-837.

SINDROMUL ESOFAGIAN

Marius Georgescu

Esofagul este un organ tubular care asigură transportul alimentelor şi secreţiilor din cavitatea bucală până în stomac. În afara momentului deglutiţiei esofagul este colabat, deschizându-se la trecerea bolului alimentar. Funcţionarea normală a esofagului este rezultatul interacţiunii a numeroase mecanisme de control, care reglează activitatea lui în cadrul tubului digestiv şi îl integrează în reţeaua altor sisteme şi organe, în special sistemul nervos central, cordul şi plămânul. În afara sensului normal de progresie, esofagul este capabil şi de o activitate retrogradă, manifestată în timpul vărsăturilor, regurgitaţiilor şi eructaţiilor.

Principalele simptome ale bolilor şi perturbărilor funcţionale ale esofagului sunt pirozisul, disfagia şi durerea toracică, manifestări care conturează sindromul esofagian (1,2).

Pirozisul

Pirozisul tipic se caracterizează printr-o senzaţie de arsură substernală care merge ascendent, începând din regiunea xifoidiană, până în regiunea cervicală. Apariţia este legată de mese sau de poziţie, în special în decubit şi anteflexia corpului, dar este influenţată şi de distensia abdominală. Deoarece cedează la antiacide este atribuit hiperacidităţii gastrice sau refluxului conţinutului gastric acid în esofagul inferior, dar apariţia lui şi la persoane cu aclorhidrie sugerează existenţa şi a altor mecanisme (3). S-a dovedit experimental că distensia cu un balon a esofagului aproape de cardie produce la peste 50% dintre cazuri o senzaţie de arsură retrosternală, care uneori iradiază până la baza gâtului, în mandibulă sau chiar în spate (4). Pirozisul poate fi declanşat şi prin introducerea rapidă sau în cantitate mare a unor lichide neiritante (ex. apă, soluţie de bicarbonat de sodiu diluat), indiferent dacă sunt reci, calde sau la temperatura corpului (5). Aceste date sugerează intervenţia unei activităţi neuromusculare anormale aproape de cardie, cu alterarea tonusului esofagian.

Teoretic, cauzele pirozisului pot fi organice sau funcţionale. Formele cu certitudine organice apar în esofagite, cu sau fără ulcer esofagian şi în herniile hiatale, în care senzaţia de arsură retrosternală este de obicei persistentă, fiind accentuată de ingestia de alimente sau lichide. Pirozisul este prezent şi în refluxul gastroesofagian fără leziuni evidenţiabile endoscopic şi uneori în ulcerul duodenal sau piloric, hipertrofia musculaturii pilorice sau prolapsul piloric al mucoasei. Uneori este atribuit unor obiceiuri alimentare ca tahifagia, aerofagia din timpul mesei, consumul de gumă de mestecat şi după condimente, ceai, cafea, băuturi alcoolice sau acide, sosuri, prăjeli, citrice sau dulciuri concentrate. Pacienţii cu distonii neurovegetative şi spasme esofagiene acuză un pirozis capricios, nelegat de alimentaţie sau poziţie, care cedează la tranchilizante (6).

De obicei, pacienţii consultă medicul în momentul în care pirozisul devine sever şi repetitiv, fiind legat de majoritatea alimentelor. Primul pas pentru elucidarea cauzei este esofagoscopia cu biopsie, prin care se rezolvă majoritatea formelor organice, făcând inutilă recurgerea la pH-metrie şi manometrie. Măsurarea pH la 4-5 cm deasupra sfincterului esofagian inferior permite confirmarea

prezenței sau absenței refluxului acid gastroesofagian (7). Mai dificilă este determinarea refluxului alcalin, deoarece saliva, bila și sucul pancreatic pot neutraliza aciditatea sucului gastric. Valoarea metodei este mai mare dacă se realizează o apreciere cantitativă, în analiza numerică incluzându-se:

- numărul episoadelor de reflux;
- numărul episoadelor cu durată mai mare de 5 minute;
- timpul cât pH esofagian este sub 4;
- valoarea medie a acidității.

Cu o tehnologie adecvată se poate realiza monitorizarea continuă timp de 24 de ore și separat pentru perioadele postprandiale și interprandiale, precum și în funcție de poziție, inclusiv în timpul decubitului nocturn (8). Corectitudinea metodei în stabilirea cauzei pirozisului este de 96%, fiind utilă mai ales în formele atipice ale refluxului gastroesofagian, în care elementul subiectiv nu coincide temporal cu refluxul în sine sau când pirozisul apare la un individ aparent sănătos.

Un program util pentru monitorizarea timp de 24 de ore, care permite identificarea și cuantificarea severității refluxului gastroesofagian, cuprinde:

- numărul episoadelor în care pH scade sub 4;
- numărul episoadelor în care pH scade sub 4 pentru mai mult de 5 minute;
- timpul total cât pH este sub 4;
- nivelul până la care se extinde pH sub 4;
- relația scăderii pH cu masa și poziția.

Un test simplu pentru stabilirea originii esofagiene a senzației de arsură retrosternală descrisă de bolnav este perfuzia acidă în esofagul inferior (testul Bernstein).

Manometria esofagiană permite o analiză amănunțită a tulburărilor motorii din zona sfincterului esofagian inferior, identificându-se și acele relaxări tranzitorii sau „inadecvate" care nu pot fi legate de deglutiție (9, 10). Metoda este utilă în stabilirea conduitei terapeutice, în special preoperator, găsindu-și însă indicația la un număr foarte mic de cazuri cu pirozis.

Disfagia

Privită simplist, disfagia reprezintă dificultățile care apar la înghițire, total diferite de senzația de „nod în gât" a nevroticilor, cunoscută și sub numele de *globus hystericus* (11).

Controlul extrinsec al funcției motorii esofagiene este localizat în sistemul nervos central, în „centrul deglutiției". Acest centru este format din două jumătăți conectate intim, fiind localizate în măduvă și punte. El are trei componente funcționale: un sistem de recepție aferent, un sistem de neuroni eferent și un sistem complex de neuroni internucleari. Aceste componente pot fi convențional subdivizate topografic în trei zone: segmentul care coordonează funcția orofaringiană și sfincterul esofagian superior, segmentul esofagian și segmentul sfincterului esofagian inferior.

Inițierea voluntară a deglutiției prin intermediul activității centrilor corticali frontali induce imediat timpul orofaringian al deglutiției, urmat de procesele din faringe și progresia bolului în faza esofagiană. Modelul clasic al coordonării motorii esofagiene inițiate de deglutiție este numit *peristaltică primară*. Contracția faringiană rapid progresivă transferă bolul prin sfincterul esofagian superior relaxat, în esofag. După închiderea sfincterului esofagian superior, în esofagul superior începe o contracție circulară progresivă care înaintează descendent de-a lungul corpului esofagian și trece bolul prin sfincterul esofagian inferior relaxat. După acest moment sfincterul esofagian inferior se închide printr-o contracție prelungită.

Peristaltica secundară este o contracție progresivă a corpului esofagian care nu este indusă de deglutiție, ci mai degrabă de stimularea receptorilor senzitivi localizați la acest nivel. Atribuită de obicei distensiei prin bolul înghițit, distensie restantă după contracțiile primare, peristaltica secundară începe la nivelul stimulării sau puțin deasupra ei. În absența conexiunilor cu centrul deglutiției, un mecanism de rezervă local intramural poate prelua peristaltica în segmentul muscular neted al esofagului. Aceasta este numită *peristaltică terțiară*, care nu trebuie confundată cu undele terțiare necoordonate.

Inhibiția deglutiției este o funcție primară a centrului. Inițierea unei noi deglutiții, când precedenta este în segmentul muscular striat al esofagului, produce inhibiția activității contractile declanșată de prima. Acest efect rezultă din încetarea descărcărilor excitatorii din programul central și activarea specifică vagală a neuronilor inhibitori nonadrenergici-noncolinergici, care poate fi, de asemenea, operativă în punerea în repaus a porțiunii musculare netede a esofagului (12). După o serie de deglutiții la intervale scurte de timp, esofagul rămâne inhibat în repaus și sfincterul esofagian inferior relaxat. După ultima deglutiție din serie undele peristaltice normale reapar în 20-30 sec.

Interogatoriul rămâne elementul fundamental pentru orientarea diagnosticului etiologic al unei disfagii, fiind necesar să se răspundă la următoarele întrebări:

1. De cât timp a apărut ?
2. Ce tip de alimente declanșează disfagia ?
3. Unde se localizează dificultatea la înghițire ?
4. Disfagia este intermitentă sau permanentă și progresivă ?

Cauzele comune ale disfagiei

Orofaringiană

Afecțiuni ale sistemului nervos central
Accidente vasculare cerebrale
Sindroame pseudobulbare
Boala Parkinson
Tumori cerebrale
Boli degenerative
Scleroze multiple
Boala Wilson

Afecțiuni ale sistemului nervos periferic
Neuropatii periferice (nutriționale, metabolice, toxice, inflamatorii, infecțioase)
Scleroza laterală amiotrofică
Lezarea nervului laringian

Afecțiuni musculare
Polimiozite
Distrofii musculare
Miopatii metabolice (ex. mixedem)
Miastenia gravis

Boli inflamatorii
Faringo-amigdalite
Abcese retrofaringiene

Modificări structurale
Neoplasme
Diverticul Zenker
Bariera cricofaringiană
Compresiuni extrinseci (ex. osteofitoza cervicală, tireomegalia)
Rezecții chirurgicale
Alte stări patologice
Scăderea secreției salivare (ex. sindrom Sjögren, medicamente)
Dentiție deficitară, cu bol alimentar mare

Esofagiană

Obstrucție mecanică
Stricturi benigne
Neoplasme
Diverticuli
Inele și membrane esofagiene
Compresiuni externe
- artera subclavie aberantă (disfagia lusoria)
- dilatația aortei (disfagia aortică)
- tiroida
- mase tumorale mediastinale

Afecțiuni ale musculaturii striate
Afectări neuromusculare comune cu zona orofaringiană

Afecțiuni ale musculaturii netede
Perturbări primare ale motilității esofagiene (frecvent hipermotilitate)
Acalazia
Spasmul esofagian difuz
Esofagul în „spărgător de nuci"
Spasmul sfincterului esofagian inferior
Perturbări secundare ale motilității esofagiene (hiper- sau hipomotilitate)
Boala de reflux gastroesofagian
Colagenoze (ex. sclerodermia)
Boli neuromusculare

5. Disfagia este singulară sau însoțită de durere toracică și pirozis ?

Disfagia are și o componentă individuală, dar ea depinde de localizarea procesului patologic, recunoscându-se o formă orofaringiană și una esofagiană propriu-zisă (tabelul 1). *Disfagia orofaringiană* sau de transfer reprezintă dificultatea inițierii deglutiției sau imposibilitatea propulsiei bolului alimentar din hipofaringe, prin sfincterul esofagian superior. *Disfagia esofagiană* se referă la dificultatea transportului bolului alimentar prin esofag, cu senzația de oprire într-un anumit punct, pe care pacientul îl indică pe stern. Consecințele apar rapid în formele rapid progresive și severe, fiind dominate de malnutriție, cu refuzul alimentelor și lichidelor și complicații pulmonare (2,11).

Disfagia orofaringiană

Mecanismul deglutiției orofaringiene are patru componente: pregătirea orală, etapa orală, inițierea deglutiției faringiene și etapa faringiană. Aceste componente sunt controlate de nervi cranieni (V, VII, IX, X, XI, XII) și numeroși mușchi și căi senzoriale. Pregătirea orală include coordonarea închiderii buzelor și maxilarelor, cu creșterea tonusului bucal și facial, și mișcările limbii și palatului moale. În această fază, consistența alimentelor amestecate cu saliva și dimensionarea bolului devin corespunzătoare unei deglutiții normale, cu condiția existenței unei dentiții bune. Etapa orală a deglutiției este inițiată de limbă, care se ridică și apasă pe palatul moale, propulsând bolul în faringe. În etapa faringiană, coordonarea mișcărilor limbii cu informațiile senzoriale faringiene este esențială pentru deglutiția voluntară. În etapa faringiană se declanșează o serie de evenimente menite să prevină refluxul bolului spre nas sau penetrarea în laringe. Procesul include oprirea respirației, închiderea velofaringiană și laringiană, declanșarea peristalticii faringiene, amplificarea mișcărilor anterioare ale laringelui și deschiderea sfincterului esofagian superior.

Tabelul II

Diferențierea între cele două tipuri de disfagie

	Orofaringiană	*Esofagiană*
Localizare	Gură și torace superior	Suprasternal, retrosternal sau epigastric
Momentul apariției	Precoce (primele 1-2 sec)	Tardiv (2-15 sec. după deglutiție)
Manifestări asociate	Mișcări de extensie ale capului Regurgitații nazale Senzație de înecare cu tuse Deglutiții prelungite și repetate	Regurgitații cu mucus
Durere	Absentă sau rară	Obișnuită
Regurgitații întârziate cu alimente nedigerate	Rare (uneori în diverticulul Zenker)	Frecvente în obstrucții sau acalazie
Perturbări mecanice	Disfagie precoce la solide și lichide	Disfagie inițial la solide și cu timpul la lichide

Mișcările anterioare și superioare ale laringelui sunt importante pentru închiderea lui și deschiderea sficterului esofagian superior. Presiunea generată în faringele superior de mișcarea în jos a limbii, coordonată cu peristaltica pereților musculari laterali și a celui posterior ai pâlniei faringiene, propulsează distal bolul alimentar sau lichidele.

Anomaliile fazei orale se manifestă prin tulburări de masticație și de triturare a alimentelor. În timpul masticației și după inițierea deglutiției faringiene bolnavul se înecă și tușește datorită aspirației. Dereglările fazei orale ale deglutiției rezultă în special din mișcările anormale ale limbii, care conduc la prelungirea timpului de masticație și frecvente momente de aspirație. Cea mai marcată disfagie și aspirație apare când bolul umple un faringe inactiv, însoțit de închiderea sfincterului esofagian superior. La aceste cazuri apar regurgitații nazale, retenția alimentelor în vallecula sau sinusurile piriforme și o deficiență în mecanismele de închidere laringiană. Aspirația apare în timpul deglutiției sau la prima inspirație după deglutiție.

Disfuncția sfincterului esofagian superior, cu o programare inadecvată sau o relaxare anormală, poate produce rar disfagie și aspirație, cauzele obișnuite fiind anomaliile neuromusculare sau structurale. De obicei acestea sunt interpretate radiologic ca spasm cricofaringian.

Principala problemă la aceste cazuri este diferențierea între disfagia orofaringiană și esofagiană (tabelul 2). Disfagia precoce, simultană cu deglutiția, sugerează o cauză orofaringiană, în timp ce apariția ei la câteva secunde după ce alimentele au fost înghițite orientează spre o cauză esofagiană (13).

Disfagia orofaringiană se caracterizează prin masticații dificile și prelungite, însoțite de mișcări de clătinare și extensie ale capului, regurgitații nazale și frecvente înecări în momentul deglutiției, după care bolnavul tușește din cauza aspirației pulmonare a produsului înghițit. Regurgitații alimentare apar numai din diverticulul Zenker, dar fără perturbări motorii în timpul bucofaringian. Coexistența factorilor mecanici și neuromusculari este foarte rară în disfagia esofagiană, fiind caracteristică formei orofaringiene, care poate fi produsă prin anomalii structurale, ale inervației, prin traumatisme sau tumori.

Afecțiunile esofagului produc în primul rând disfagie la alimente solide, care progresează treptat spre semisolide și lichide, în timp ce afectările neuromusculare ale zonei orofaringiene prezintă de la început o disfagie la lichide, însoțită de regurgitații nazale și aspirații traheobronșice. Disfagia din afectările neuromusculare se asociază cu manifestările unei boli sistemice generalizate și cu semne din partea sistemului nervos central sau periferic (2,13).

La examenul fizic se acordă atenție capului și gâtului, musculaturii scheletice și sistemului nervos central și periferic, fără a se omite semnele unei boli sistemice. Examinarea capului și gâtului vizează în special funcțiile senzoriale și motorii ale nervilor cranieni implicați în deglutiție, adenopatiile, formațiunile tumorale și modificările coloanei vertebrale. La nivel pulmonar se urmăresc posibilele complicații legate de aspirațiile repetate, care pot determina chiar atelectazii acute. La aceste cazuri se recomandă observarea directă a modului cum pacientul înghite o cantitate mică de apă.

Explorarea începe cu examenul radiologic al orofaringelui și esofagului în timpul deglutiției, încercându-se separat cu bariul preparat sub formă lichidă și pastă. Informații mai exacte se obțin prin înregistrări video, la care se pot analiza toate fazele acestui proces. Manometria, vizualizarea endoscopică a corzilor vocale și examinarea ultrasonografică a mișcărilor limbii și laringelui pot ajuta la stabilirea cauzei disfagiei orofaringiene.

Disfagia esofagiană

Rezultă din alterarea transportului bolului alimentar sau a lichidelor de-a lungul esofagului. Pacientul descrie senzația de oprire la scurt timp după deglutiție și o localizează la un anumit nivel pe stern (14). Acest nivel corespunde de multe ori sediului leziunii, dar aproximativ o treime dintre cazurile cu afectări distale localizează senzația de oprire în zona superioară, chiar la baza gâtului. În plus, disfagia esofagiană este însoțită foarte frecvent de durere (odinofagie), indiferent dacă obstacolul este de natură inflamatorie, spastică sau organică (carcinom, stricturi peptice, inel Schatzki).

În anomaliile mecanice sau structurale disfagia începe la alimente solide, în special la carne și pâine proaspătă, mai ales dacă se înghit bucăți mai mari, incomplet masticate (13). De multe ori senzația de oprire este declanșată de alimente sau lichide foarte reci (în special) sau foarte calde. Alterările neuromusculare conduc la instalarea precoce a disfagiei la lichide, care în formele organice apare în evoluție mult mai târziu. Regurgitarea alimentelor înghițite, fără gust acid, sau a unor cantități de mucus vâscos, deși este sugestivă pentru afectarea esofagiană, apare tardiv, când procesul patologic este foarte avansat.

La nivelul proximal al esofagului, disfagia poate fi produsă de un diverticul Zenker, care apare pe peretele posterior al faringelui, aproape de joncțiunea cu esofagul. Având o dezvoltare posterioară, diverticulul are în față esofagul care poate fi comprimat pe coloana laringotraheală mult mai rigidă. La unele femei tinere (20-30 de ani) cu anemie microcitară și hipocromă apar benzi sau membrane obstructive care pot produce disfagia sideropenică cunoscută și sub numele de sindrom Plummer-Vinson. Osteofitoza anterioară a vertebrelor C3–C5 poate comprima esofagul cervical, producând dureri și dificultăți la înghițirea alimentelor solide, uneori cu senzația de corp străin rămas în esofag.

Disfagia localizată în regiunea inferioară a esofagului cervical este dată de afecțiuni inflamatorii sau neoplazice ale ganglionilor limfatici sau tiroidei și de stenozele cicatriceale. Prezența adenopatiilor mediastinale și a manifestărilor tiroidiene, ca și ingestia în trecut a unor substanțe caustice, orientează de cele mai multe ori diagnosticul. Disfagia, care apare la 2-5 sec după deglutiție, atrage atenția asupra esofagului toracic, afectat de obicei de anomalii extraesofagiene. Carcinoamele, stenozele cicatriceale, esofagitele sau diverticulii de tracțiune sunt cauze foarte rare, putând să fie chiar excluse. Ocazional, pleureziile, empiemele pleurale, pericarditele, abcesele pulmonare sau neoplaziile din spațiul mediastinal pot produce disfagie prin compresiune asupra zonei mediane a esofagului. Foarte rar, disfagia este prezentă la bolnavii cu anevrism al arcului aortic sau cu mari dilatații ale atriului stâng. Uneori, la copii, artera lusoria sau artera subclaviculară dreaptă aberantă comprimă esofagul prin traiectul lor posterior, provocând o dificultate la înghițirea alimentelor solide (*disfagia lusoria*).

Disfagia care apare la 5-15 sec după deglutiție este sugestivă pentru un proces patologic situat pe ultimii 7-8 cm ai esofagului. Una dintre cauzele frecvente ale disfagiei progresive, începând de la alimentele solide, este cancerul esofagian, după care urmează esofagitele peptice, cu sau fără ulcer esofagian, cu un istoric lung de pirozis și regurgitații acide. Disfagia inferioară apare uneori și în herniile hiatale, diverticulii epifrenici sau spasmele esofagiene, asociindu-se de obicei cu alte manifestări orientative. În acalazie, disfagia este caracteristică, cu un istoric foarte lung până la completarea tabloului clinic.

În sclerodermie afectarea esofagiană apare tardiv, fiind dată în special de leziunile distale, deoarece zona striată este implicată mai rar. Disfuncții esofagiene apar la 80% dintre cazurile cu boală mixtă a țesutului colagen, dar 70% sunt asimptomatice. Reducerea presiunii sfincterelor esofagiene superior și inferior și a amplitudinii undelor peristaltice în cele două treimi distale poate produce, pe lângă disfagie, și pirozis.

Primul pas în explorarea unui bolnav cu disfagie este examenul radiologic cu substanță de contrast, folosindu-se tehnici și poziții specifice. Astfel, administrarea suspensiei baritate la temperaturi scăzute accentuează spasmele esofagiene, iar acidifierea la pH 1,6-1,7 evidențiază perturbările motorii induse de conținutul acid esofagian. Deoarece posibilitățile de diagnostic radiologic sunt certe în stadiile avansate ale bolilor, este obligatorie examinarea endoscopică la primele manifestări, cele două metode completându-se reciproc. Dacă endoscopia evidențiază leziunile organice, examenul radiologic poate sugera o anomalie funcțională, care va fi confirmată prin manometrie. Această metodă de

înregistrare manometrică intraluminală permite aprecierea contracțiilor stratului circular, dar nu sesizează contracțiile stratului muscular longitudinal după deglutiție, și nici pe cele neocluzive. În afară de faptul că această explorare este de multe ori greu acceptată de bolnavi, în special pe durata mai multor ore, rămâne un număr mare de cazuri la care modificările manometrice sunt caracteristice. Examinarea cu radioizotopi (Technetium – 99m) administrați în bolus permite un studiu cantitativ al tranzitului esofagian, măsurându-se radioactivitatea externă cu o gammacameră.

Durerea esofagiană

Durerea de natură esofagiană poate fi legată de deglutiție (odinofagie) sau apare spontan, ca o crampă sau colică, cu durată de 5-10 sec sau mai mult (15,16).

Odinofagia apare în timpul tranzitului bolului și dispare după ce materialul înghițit a părăsit esofagul. Cel mai frecvent, acest tip de durere apare în boala de reflux gastroesofagian atât la alimente solide, cât și la lichide și salivă, fiind de obicei însoțită de pirozis.

Uneori, odinofagia este prezentă în afectările mucoasei esofagiene de natură virală, fungică sau medicamentoasă (tablete), fiind rară în carcinoame.

Anomaliile motorii ale musculaturii esofagiene pot determina dureri toracice intense, asemănătoare anginei pectorale, datorită iradierilor, raporturilor cu efortul fizic și chiar după răspunsul la nitroglicerină (17). Această durere intermitentă cu localizare substernală în toracele anterior este descrisă de obicei ca o arsură sau constricție, putând iradia dorsal, la baza gâtului, în mandibulă sau brațe. Această durere nu este declanșată totdeauna de mese sau de lichide la extremitățile termice, ci poate apărea în timpul somnului sau în momentele de stres emoțional. Durata acestor episoade variază de la câteva minute, până la ore sau zile, având caracter continuu sau intermitent. Uneori intensitatea este mare, determinând o stare de anxietate, însoțită de transpirații. Durerea poate ceda spontan sau la antiacide, dar uneori răspunde și la nitroglicerină.

Analiza manifestărilor de însoțire permite de cele mai multe ori stabilirea originii esofagiene a acestei dureri (17,18). Astfel, 74% dintre cazuri au în istoric pirozis, 67% regurgitații, 49% disfagie și 14% odinofagie. Rămân totuși 11% dintre cazuri la care este posibilă confuzia cu durerea coronariană, mai ales la persoanele în vârstă, care pot avea atât cardiopatie ischemică, cât și reflux gastroesofagian. Cele două tipuri de durere pot coexista și se pot condiționa reciproc, motiv pentru care aceste cazuri vor fi analizate foarte atent (19,20).

Deși mecanismele specifice ale durerii esofagiene nu sunt foarte bine cunoscute, ea este atribuită stimulării chemoreceptorilor (acid clorhidric, pepsină, bilă), mecanoreceptorilor (distensie, spasm) sau chiar termoreceptorilor (lichide la extremele termice). Refluxul gastroesofagian acid asociază de obicei durerea retrosternală cu pirozisul, dar aceste manifestări sunt date și de sărurile biliare sau de distensia esofagului cu un balon. Implicarea exclusivă a chemoreceptorilor este privită cu rezerve, deoarece refluxul postprandial apare și la persoane sănătoase, fără manifestări subiective, iar la bolnavii cu esofagită numai 20% dintre refluxurile cotidiene sunt însoțite de durere și pirozis. Perfuzia acidă intraesofagiană și monitorizarea pH sugerează că mecanismul durerii este legat de stimularea chemoreceptorilor din mucoasă, iar anestezicele de suprafață conduc la diminuarea răspunsului dureros. Un contraargument este reprezentat de faptul că o treime dintre cazurile cu esofag Barrett, care au cea mai intensă formă de boală de reflux, sunt insensibile la perfuzia acidă. Nu pot fi reținute ca argumente pentru sensibilitatea dureroasă la acid nici micile rupturi ale mucoasei nici inflamația, deoarece foarte multe cazuri au aspect endoscopic și bioptic normal. Se pare deci că se adaugă și alți factori, printre care mecanismul clearance-ului acid esofagian, concentrația bicarbonatului salivar, cantitatea totală de acid la care este expus esofagul și interacțiunea cu pepsina.

Tulburările motilității esofagiene, caracterizate prin amplitudinea crescută a contracțiilor, durata lor prelungită sau prezența contracțiilor simultane frecvente, pot provoca prin creșterea tensiunii parietale o reducere a fluxului sangvin cu mioischemie (21,22). Această explicație care apropie durerea esofagiană de fenomenul Raynaud, ca și răspunsul bun la nitroglicerină înregistrat la unele cazuri (aproximativ 55%), este tentantă, dar nu poate fi susținută de configurația irigației arteriale a esofagului. În plus, la cazurile cu perturbări motorii importante, cunoscute sub numele de „esofag în spărgător de nuci" (hiperspastic), durerea nu este prezentă cu regularitate.

Alte cauze potențiale ale durerii esofagiene sunt excitația receptorilor prin temperatură sau distensia lumenului. Ingestia unor lichide foarte calde sau foarte reci poate determina dureri toracice intense, care pot fi atribuite spasmului esofagian sau dilatației, cu aperistaltism. Deglutiția grăbită, băuturile carbogazoase și disfuncția reflexului de deglutiție pot produce la unii pacienți o distensie esofagiană importantă, cu dureri toracice. Uneori se produce o distensie proximală a esofagului, cu o contracție distală anormală sau perturbarea funcției sfincterului esofagian inferior, fenomene care sunt de multe ori tranzitorii.

Un studiu efectuat pe 91 de pacienți cu dureri toracice noncardiace a demonstrat că la 28% sunt prezente anomalii motorii esofagiene. La aproape jumătate (48%) dintre cazuri s-a evidențiat esofagul „în spărgător de nuci", iar la 36% anomalii motorii nespecifice. Spasmul esofagian difuz a apărut la 10%, hipertonia sfincterului esofagian inferior la 4% și acalazia numai la 2% dintre bolnavi.

Problemele de diagnostic diferențial al durerii toracice substernale esofagiene sunt diverse, principalele afecțiuni fiind: cardiopatia ischemică dureroasă, prolapsul valvei mitrale, pericarditele, anevrismul disecant al aortei toracice proximale, hipertensiunea arterială pulmonară, tromboembolismul pulmonar, ulcerul gastroduodenal, suferințele biliare, pleureziile, pneumoniile, mediastinitele și chiar afectările parietale și distoniile neurovegetative (17,19). Principala problemă o reprezintă durerile coronariene, mai ales dacă sunt prezente și modificări electrocardiografice de natură ischemică. Uneori durerile esofagiene cedează la nitroglicerină și blocantele canalelor de calciu, fapt care pune serioase probleme de diagnostic în cazul unui pacient vârstnic, hipertensiv sau dislipidemic. Interesant este faptul că tulburările motilității esofagiene, în special aspectul de esofag „în spărgător de nuci", apar la unii bolnavi cu angină pectorală, la care se adaugă o hiperreactivitate a căilor aeriene și un deficit al vasodilatației periferice. Uneori, prolapsul valvei mitrale este însoțit de dureri toracice, palpitații și dificultăți respiratorii, dar nu se evidențiază defecte circulatorii coronariene. În schimb, sunt prezente destul de frecvent anomalii motorii esofagiene, în special spasmul esofagian difuz, iar perfuzia acidă a esofagului poate reproduce durerea toracică. Dificultăți de interpretare apar și la cazurile de sclerodermie, la care durerea toracică poate aparține afectării esofagiene, miocardice sau pulmonare.

Dacă celelalte cauze ale durerii toracice substernale au și alte elemente clinice caracteristice care orientează diagnosticul, distoniile neurovegetative pot pune probleme medicului practician. Coloratura polimorfă a manifestărilor, cu crize de panică, senzații de „nod în gât" sau de înecare, palpitații, parestezii, tremurături și transpirații, este sugestivă pentru diagnostic, dar obligă la explorarea minimală a esofagului. Cazurile cu adevărat dificile sunt cele care asociază la durerea toracică perturbări motorii esofagiene, anomalii coronariene și un comportament nevrotic, elemente care se pot influența reciproc.

Explorarea unui bolnav cu o durere toracică de cauză esofagiană începe cu endoscopia esogastroduodenală. La două treimi dintre cazuri se constată reflux gastroesofagian sau tulburări motorii, iar la restul esofagite, ulcer esofagian sau gastroduodenal sau chiar carcinom esofagian ulcerat. Endoscopia este dublată de examenul radiologic cu substanță de contrast, care este accesibil și ușor de realizat, permițând identificarea tulburărilor motorii, în special pe cele de tip spastic. Următorul pas este reprezentat de manometria esofagiană, dacă se menține suspiciunea unor tulburări motorii. Manometria convențională evidențiază formele clasice de acalazie, spasm esofagian difuz și esofagul „în spărgător de nuci", în care durerea toracică poate îmbrăca forme pseudoanginoase. În cazul altor anomalii motorii în care durerea nu coincide cu momentul manometriei este necesară monitorizarea presională pe o perioadă mai lungă, chiar timp de 24 de ore și în regim ambulator, cu sau fără teste de provocare.

Testul perfuziei acide (Bernstein) mimează un reflux gastroesofagian. Printr-un cateter intraesofagian se perfuzează, cu un ritm de 6-8 ml/min, în treimea medie a esofagului o soluție de acid clorhidric 0,1 N. Dacă aceasta declanșează durerea cunoscută de pacient, iar perfuzia unei soluții saline este asimptomatică, aceasta are aproape sigur origine esofagiană. Dacă proba este negativă sau declanșează numai pirozis, nu poate fi exclusă cauza esofagiană, fapt care îi limitează valoarea. Testul perfuziei pozitiv sugerează mai degrabă iritabilitatea esofagului, deoarece durerea poate fi declanșată de foarte multe ori și de distensia cu un balon sau administrarea unor agenți farmacologici (ex. ergonovină, edrophonium). Sistemele actuale de monitorizare continuă ambulatorie permit înregistrarea simultană atât a presiunii intraluminale, cât și a pH. Cu ajutorul lor se poate face în majoritatea cazurilor diferențierea între durerile coronariene și formele pseudoanginoase de durere esofagiană, fiind folosite înaintea metodelor invazive de tip coronarografie, în special la vârstnici.

Bibliografie

1. Whitebread WE, Cook EW, Tomb E. Factor analysis of gastrointestinal symptoms. Gastroenterology 1966; 110: 969 – 975.

2. Richter JE. Dysphagia, odynophagia, heartburn and other esophageal symptoms. In: Sleisenger and Fortran's eds. *Gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. WB Saunders 1998; 97 – 104.

3. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller Lissner SA. Symptoms of gastroesophageal reflux disease. Lancet 1990; 335: 205 – 209.

4. Clouse RE, Lustman PH, Me Cord GS et al. Clinical correlates of abnormal sensitivity to intraesophageal ballon distension. Dig Dis Sci 1991; 36: 1040 – 1045.

5. Feldman M, Baruett C. Relationship between acidity and osmolarity of popular beverages and reported postprandial heartburn. Gastroenterology 1995; 108; 125–129.

6. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects postprandial reflux. J Clin Gastroenterol 1994; 18: 280–284.

7. Weuston BLA, Akkerman LMA et al. Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatiotemporal reflux caracteristics. Gastroenterology 1995; 108: 1739–1742.

8. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB et al. Twenty four hour esophageal pH monitoring: The most useful test for evaluating noncardiac chest pain. Am J Med 1991; 90: 576–579.

9. Allen ML, Di Marino AJ. Manometric diagnosis of diffuse esophageal spasm. Dig Dis Sci 1996; 41: 1346–1349.

10. Peghini P, Katz P, Srinsivan R et al. Diffuse esophageal spasm includes two distinct subsets. Gastroenterology 1995; 5 (Abstract).

11. Castell DO, Katz PO. Approach to the patient with dysphagia and odynophagia. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins 1999: 683 – 693.

12. Anand N, Paterson WG. Role of nitric oxide in esophageal peristalsis. Am J-Physiol 1994; 266: 6123.

13. Diamant NE. Approach to the patient with dysphagia. In: *Texbook of Internal Medicine*. Kellay WN ed Lippincott Co 1992; 597 – 599.

14. Leite LP, Johnson BT, Barrett J et al. Non-specific esophageal motility disorder is primarily ineffective esophageal motility. Dig Dis Sci 1997; 42: 1859 – 1864.

15. Richter JE, Bradley LA, Castell DO. Esophageal chest pain: Current controversies in pathogenesis, diagnostic and therapy. Ann Intern Med 1989; 110: 66 – 70.

16. Mayer EA, Munakata J, Mertz H et al, eds. Visceral pain. Seattle; IASP Press, 1995.

17. Richter JE. Approach to the patient with noncardiac chest pain. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins 1999; 695 – 714.

18. Nguyen P, Lee SD, Castell DO. Evidence of gender differences in esophageal pain threshold. Am J Gastroenterol 1995; 95: 901 – 905.

19. Frobest O, Funch – Jensen P, Bagger JP. Diagnostic value of esophageal studies in patients with angina-like chest pain and normal coronary angiograms. Ann Intern Med 1996; 124: 959 – 965.

20. Rao SSC, Gregersen H, Hayek B et al. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hiperreactive and poorly compliant esophagus. Ann Int Med 1996; 124: 950 – 954.

21. Peterson WG, Abdollah A, Beck IT, Da Costa LR. Ambulatory esophageal manometry, pH-metry and Holter monitoring in patients with atypical chest pain. Dig Dis Sci 1993; 38: 795 – 799.

22. Klatt S, Pieramico O et al. Gastric hypersensitivity in non-ulcer dyspepsia – an inconsistent finding. Dig Dis Sci 1997; 42: 720 – 724.

SINDROMUL DIAREIC

Mircea Grigorescu

Cadru nosologic

Diareea se definește ca un sindrom caracterizat prin scăderea anormală a consistenței scaunului, creșterea greutății sale (peste 200 g/24 h) și creșterea numărului de evacuări (peste 3/24h), fără a fi obligatorie prezența concomitentă a tuturor trăsăturilor.

Definiția cea mai apropiată de conceptul clinic este cea dată încă din 1924, de Roux și Ryle: „o evacuare prea rapidă a unor scaune prea lichide" (cit 1), subliniind prezența simultană a două elemente majore de fiziopatologie: prezența și persistența în tractul intestinal a unui volum excesiv de apă și tulburarea de motilitate. Greutatea scaunului nu depinde însă exclusiv de conținutul său în apă liberă, ci și de proprietățile fizico-chimice ale „matricei" scaunului, reprezentată de „fibrele vegetale", sub aspectul cantității și calității, și în principal a gradului de hidrofilie, parametri care influențează hotărâtor volumul, consistența scaunului și viteza de tranzit, astfel încât obiceiurile alimentare condiționează în mare măsură habitusul intestinal (2,3).

Sindromul diareic reprezintă una dintre manifestările majore ale patologiei digestive și, în același timp, o problemă de sănătate publică de o deosebită importanță pentru țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare, în ceea ce privește diareea acută infecțioase, contribuind la dezvoltarea sindromului de malnutriție protein-calorică și antrenând importante resurse financiare pentru tratament.

Fiziopatologie

Frecvența și consistența scaunelor este condiționată de absorbția apei din lumenul intestinal și de viteza de transport de-a lungul tractului digestiv.

Deși intrările zilnice de lichid în duoden reprezintă aproximativ 9 l (aport alimentar și secreții digestive: salivară, gastrică, biliară, pancreatică, intestinală), cu un conținut electrolitic de 800 mmol Na, 700 mmol Cl și 100 mmol K, greutatea scaunului este de numai 100-200 g, cu o cantitate de apă de 60-80% și un conținut electrolitic de 3 mmol Na, 8 mmol K și 2 mmol Cl.

Cea mai parte a absorbției apei are loc la nivelul intestinului subțire, astfel încât prin valvula ileo-cecală pătrund în colon doar 1,5 l lichid. Prin funcția de „desicație", colonul absoarbe aproximativ 1,3 l, stabilind greutatea finală a scaunului la 100-200 g/24 h. Trebuie menționat faptul că, în condițiile unor tulburări de absorbție sau tranzit, situate proximal, colonul are o mare capacitate de „rezervă" (capacitatea maximă absorbtivă este de 500-600 ml apă/24 h), care îi permite exercitarea unui efect „compensator" (4,5).

În analiza fiziopatologiei sindromului diareic trebuie să se țină seama de faptul că, deși mucoasa intestinală este o mucoasă predominant absorbtivă, la nivelul ei se produc și procese secretorii, iar funcțiile absorbtive și secretorii sunt îndeplinite de structuri celulare diferite: absorbția de către celulele vilozitare, iar secreția de către celulele epiteliale din cripte (4,5).

Mișcarea apei și electroliților prin peretele intestinal este condiționată de permeabilitatea și

mecanismele de transport distincte pentru diferitele segmente intestinale. Volumul apei absorbite din intestin depinde de trei factori: „conductivitatea" hidraulică, mărimea gradientului osmotic transepitelial și menținerea gradientului osmotic prin transportul solviților (6). Direcția și amploarea mișcărilor apei se realizează prin echilibrul dintre absorbția sodiului și secreția clorului, energia pentru ambele procese fiind furnizată de ATP–aza Na^+–K^+, localizată la nivelul membranelor latero-bazale. Rata absorbției apei este determinată în primul rând de rata absorbției sodiului, care este transportat activ în spațiul interstițial (prin canalele de Na^+, cotransportul sodiului și al substanțelor neelectrolitice: glucoză, aminoacizi și transportul electric neutru al clorurii de sodiu), creând un gradient osmotic. În schimb, secreția de clor în lumenul criptelor generează o creștere a osmolarității, care atrage apa în lumenul intestinal, fenomen care capătă o importanță deosebită în stările secretorii.

Definind diareea ca pe o creștere a conținutului de apă în materiile fecale, aceasta poate fi rezultanta unei tulburări a procesului de absorbție (scăderea absorbției apei și electroliților datorită unor tulburări ale mecanismului de transport epitelial sau prezenței unei substanțe osmotic active neabsorbite), a unei secreții crescute de apă și electroliți, a unei perturbări a motilității intestinale sau a unor combinații ale acestor mecanisme.

Din punct de vedere patogenetic, se recunosc mai multe tipuri de diaree: osmotică, secretorie, prin alterații sau distrucții enterocitare și inflamație și prin tulburări de motilitate.

Diareea osmotică

Se produce când în lumenul intestinal este prezentă o substanță greu absorbabilă, osmotic activă, care determină un flux de apă din peretele intestinal în lumen, cu scopul izotonizării conținutului intestinal. Datorită permeabilității și mecanismelor de transport particulare la nivelul diferitelor segmente intestinale, diareea osmotică este redusă în severitate prin funcția normală a ileonului și colonului. Compromiterea funcției ileale sau a colonului amplifică diareea osmotică.

Din punct de vedere fiziopatologic se evidențiază două situații distincte: substanța osmotică nu este metabolizată de flora bacteriană a colonului (ingestia de substanțe care conțin ioni divalenți: magneziu, sulfat) sau substanța este supusă acțiunii de metabolizare de către flora bacteriană. În prima circumstanță amploarea diareei depinde exclusiv de gradul încărcării osmotice. În cea de a doua (ingestia de dizaharide sintetice, carență dizaharidazică), metabolizarea bacteriană a hidraților de carbon și absorbția la nivelul colonului a acizilor grași cu lanț scurt au un efect protector. Acizii grași cu lanț scurt neionizați sunt absorbiți prin difuziune neionică. La nivelul citoplasmei ei se ionizează și eliberează ionii H^+, care sunt transferați înapoi în lumen, prin schimbul Na^+/H^+ de la nivelul membranei apicale, stimulând astfel absorbția de sodiu și implicit de apă. Totuși, dacă aportul de substrat metabolizabil este excesiv, rata producției acizilor grași cu lanț scurt depășește capacitatea de absorbție a colonului, aceștia exercitând un efect osmotic și potențând diareea (7,8,9).

Diareea osmotică are cauze multiple:

- ingestia de substanțe care conțin ioni divalenți (sulfat de magneziu, magnezia usta, hidroxid de magneziu, sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, preparate de fier);
- administrarea de polietilenglicol, ingestia de sorbitol, manitol, xilitol (conținut în alimente dietetice, dulciuri, gumă de mestecat);
- dizaharide sintetice (lactuloză sau lactitol);
- carențele dizaharidazice, malabsorbția de glucoză-galactoză sau fructoză, malabsorbția metioninei.

O componentă de diaree osmotică există în malabsorbția generalizată, fie de cauză congenitală (abetalipoproteinemia, limfangiectazia congenitală, boala incluziilor microvilozitare, deficitul de enterokinază, insuficiența pancreatică din fibroza chistică, sindromul Schwachman), fie dobândită (boli pancreatice cu insuficiență pancreatică exocrină, enteropatii cu malabsorbție), în cazurile în care se produce suprimarea pilorului (piloroplastie, gastroentero-anastomoză) sau când sunt prezente fistule digestive (gastroileală, gastrocolică, jejunocolică) (10).

De asemenea, o componentă de diaree osmotică se recunoaște și în diareea de cauză virală, produsă la copii de *rotavirusuri* și la adulți de virusurile *Norwalk*. În această situație, enterocitele alterate se descuamează și sunt înlocuite cu enterocite imature, cu bagaj enzimatic deficitar, inclusiv dizaharidazic (lactază, sucrază). Aceste modificări produc o perturbare a absorbției electrolitice și malabsorbția hidraților de carbon, cu apariția unei componente de diaree osmotică (11). De asemenea, în enteropatia glutenică, atrofia vilozitară și hiperplazia criptelor stau la originea unui sindrom diareic cu componentă mixtă: osmotică și secretorie (12).

Diareea secretorie

Este produsă de o multitudine de agenți: toxine bacteriene, tumori secretante de hormoni și mediatori solubili ai inflamației, care au ca mecanism patogenetic activarea mesagerilor secundari la nivelul enterocitelor. Mesagerii secundari: adenozin-monofosfatul ciclic (cAMP), guanozin-monofosfatul ciclic (cGMP), calciul și sistemul diacil-glicerol/ proteinkinaza C activează kinazele, care fosforilează proteinele specifice implicate în sistemul de transport ionic enterocitar (13).

Pentru cele mai multe entități nosologice se cunoaște cu precizie mecanismul de producere a diareei secretorii:

- stimularea cAMP: enterotoxine produse de *V. cholerae, Campilobacter jejunii,* enterotoxina termolabilă produsă de *E. coli* enterotoxigen;
- stimularea cGMP: enterotoxine termostabile produse de *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Yersinia enterocolitica;*
- efectori dependenți de calciu: tumori producătoare de peptide și hormoni (serotonina, substanța P, neurotensina).

În urma acestor procese intracelulare, la nivelul enterocitelor din cripte se produc deschiderea canalelor de Cl^- și secreția de Cl^- și apă, iar la nivelul enterocitelor vilozitare are loc inhibiția sistemelor de schimb Na^+/H^+ și Cl^-/HCO^-_3. Rezultanta stimulării secreției de Cl^- și a inhibării absorbției de Na^+ este o pierdere de apă și electroliți în lumenul intestinal și apariția diareei secretorii (14,15).

Diareea secretorie recunoaște cauze foarte diverse (10):

- ***exogene:***
  - laxative (fenolftaleină, antrachinone, bisacodil, oxifenisatină, acid ricinoleic, sodium sulfosuccinat);
  - medicamente: diuretice (tiazidice, furosemid), baze xantice, agenți colinergici, antiaritmice (chinidina), hipotensoare (inhibitori ai enzimei de conversie), colchicină, prostaglandine, săruri de aur;
  - substanțe toxice: arsen, substanțe organofosforice, intoxicație cu ciuperci, substanțe toxice conținute în alimente de origine marină (tetrodotoxina, saxitoxina, ciguatoxina); cofeină sau alte metilxantine (cafea, ceai, cola); alcool; toxine preformate în alimente (*Staph. aureus, Clostridium perfringens, Clostridium botulinum, Bacillus cereus);*
- ***endogene:***
  - congenitale: boala incluziilor microvilozitare, tulburări congenitale ale transportului electrolitic (clorhidroreea congenitală, diareea prin tulburarea mecanismelor de schimb Na^+/H^+, malabsorbția congenitală a acizilor biliari); diabetul zaharat congenital insulinodependent cu diaree secretorie, deficiența congenitală enterocitară de heparan-sulfat;
  - enterotoxine bacteriene: *Vibrio cholerae, E. coli, enterotoxigen, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile;*
  - substanțe „detergenți" endogene: acizii biliari dihidroxilați (sindromul intestinului subțire contaminat, sindromul disfuncției ileale); acizi grași cu lanț lung hidroxilați (sindroame de malabsorbție cu steatoree);
  - tumori producătoare de hormoni: VIP (VIP-omul pancreatic, ganglioneurom, ganglioneuroblastom), gastrină și posibil VIP, polipeptid pancreatic (sindrom Zollinger-Ellison), calcitonină, prostaglandină, VIP, substanță P (carcinom medular al tiroidei), serotonină, prostaglandine, kinine (sindrom carcinoid), prostaglandine (adenom vilos) (10,16,17,18, 19,20).

În sindroamele de malabsorbție pot coexista mecanismul osmotic și cel secretor (diaree osmotică prin carență dizaharidazică și secretorie prin efectul secretor exercitat de acizii grași hidroxilați neabsorbiți).

Diareea prin alterații sau distrucții enterocitare și inflamație

Diareea este produsă prin acțiunea citokinelor și a mediatorilor inflamației (histamină, serotonină, adenozină, factorul de activare plachetară, prostaglandină E_2, leucotrienă B_4, acid hidroxieicosetetranoic, proteaze, elastaze). Sursa acestor mediatori este reprezentată prin degranularea mastocitară și de către celule macrofage și neutrofile (21). Generarea de radicali liberi de oxigen intervine, de asemenea, în perturbarea transportului ionic enterocitar.

Substratul diareei este reprezentat de tulburările de absorbție și secreție electrolitică la nivelul celulelor vilozitare imature și al celulelor regenerative din cripte, alterațiile vasculare sau ulcerațiile cu proces exsudativ consecutiv (fig.1).

Există cel puțin trei căi prin care mediatorii inflamației stimulează secreția enterocitară: acțiune directă, augmentarea sau modularea semnalului secretor de către celulele intermediare (în principal fibroblaștii subepiteliali) sau prin activarea sistemului nervos enteric (22).

Mecanismele de acțiune la nivel molecular, care stimulează secreția electrogenă de clor, sunt variate: acțiunea prostaglandinelor și adenozinei se realizează prin stimularea cAMP, în timp ce serotonina și histamina acționează prin intermediul calciului intracelular, activând fosfolipaza C (23,24).

Alterațiile morfologice și moartea celulară se produc prin două mecanisme majore:

- acțiune directă asupra celulelor epiteliale, exercitată de agenții vii: virusuri *(Rotavirus),* bacterii (*Shigella*), paraziți (*E. histolytica*), care penetrează celula și o distrug, sau prin producerea de proteaze sau specii reactive de oxigen de către bacteriile enteroaderente (*E. coli*), paraziți (*Giardia, Criptosporidia,* helminți);

- mecanisme mediate imun: prin complexul de atac membranar al complementului (C_{5b-9}), prin acțiunea limfocitelor citotoxice sau prin imunitatea celulară dependentă de anticorpi.

În ambele ipostaze, un rol important revine proteazelor și elastazelor eliberate de mastocitele rezidente și polimorfonuclearele neutrofile, recrutate prin acțiunea chemotactică a diferitelor citokine, în principal IL-8, eliberată din epiteliu sau miofibroblaștii subepiteliali, după colonizarea, aderența sau invazia epitelială de către diferiți agenți biologici. Dacă, în condiții normale, proteazele sunt inactivate de către antiproteazele plasmatice, în cursul procesului inflamator, antiproteazele sunt la rândul lor inactivate de speciile reactive de oxigen, în principal acidul hipocloros, format din clor și apă, în prezența mieloperoxidazei provenite din neutrofile (10).

În funcție de gradul inflamației, se diferențiază două grade de severitate (modificat după 10):

Inflamație ușoară/moderată

- infecții bacteriene: *E. coli enteroaderent* sau *enteropatogen;*
- infecții virale: *rotavirus, virusul Norwalk, HIV;*
- infestații parazitare: *Giardia, Cryptosporidium, Isospora belli, Ascaris, Trichinella;*
- enteropatii în care factorul bacterian este dominant: sprue tropical, sindromul intestinului subțire contaminat;
- agenți citostatici și radioterapie;
- mecanisme de hipersensibilizare: alergia alimentară, nematode;
- mecanisme autoimune prezumate: colita colagenă și limfocitară;
- „idiopatice": sindrom Cronkhite-Canada.

Inflamație moderată/severă, cu prezența posibilă a ulcerațiilor

- infecții cu distrugere enterocitară: *Shigella, E. coli enteroinvaziv, Entamoeba histolytica;*
- infecții cu penetrarea mucoasei: *Salmonella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Mycobacterium avium, Tropherima whippelei;*
- mecanisme de hipersensibilitate: enteropatia glutenică, alergia la proteine din soia și din lapte, gastroenterita eozinofilică, colita produsă de medicamente (săruri de aur, metildopa);
- mecanisme autoimune: colita ulceroasă, boala Crohn, limfoame (10,25,26,27,28).

Se cunoaște faptul că, în general, infecțiile intestinului subțire se produc prin atașarea bacteriilor de epiteliul intestinal și sunt agravate de producerea de toxine, invazia peretelui intestinal producându-se foarte rar. În schimb, în infecțiile colonului, bacteriile invadează frecvent epiteliul. Mai mult, unele specii (*Salmonella, Campylobacter*) pot interesa atât intestinul subțire, cât și colonul și determină o afectare sistemică (29).

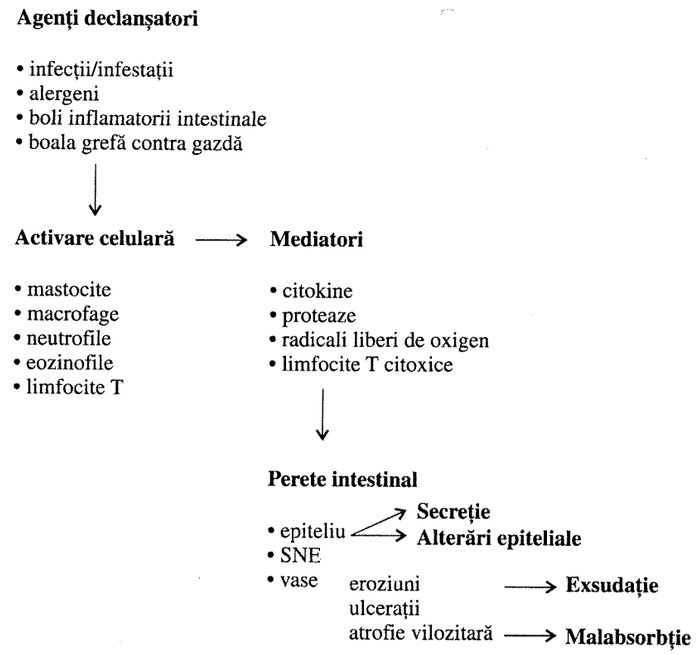


Fig. 1. Patogeneza diareei inflamatorii (modificat după Powell DW 1999).

Diareea prin tulburări de motilitate

Recunoaște două modalități patogenetice: prin hipermotilitate și prin hipomotilitate.

Diareea prin hipermotilitate ridică probleme patogenetice incomplet rezolvate. Pe de o parte, hipermotilitatea stă la originea unui sindrom diareic, iar pe de altă parte, scăderea absorbției sau creșterea secreției intestinale și creșterea volumului intraluminal determină tulburări ale activității motorii la nivelul intestinului subțire și al colonului cu diaree. Conform unei ipoteze integrative și mai plauzibile atât motilitatea gastrointestinală, cât și transportul apei și electroliților se află sub controlul mecanismelor neurologice intrinseci și orice perturbare a controlului neuroendocrin poate determina modificări ale ambelor funcții (30). O ipoteză de lucru reprezintă elucidarea rolului mastocitelor din peretele intestinal și a mediatorilor eliberați prin degranularea lor în producerea sindromului diareic, nu doar din bolile inflamatorii intestinale, dar și din diareea funcțională, prin acțiunea mediatorilor atât direct pe enterocit, cât și asupra sistemului nervos enteral, cu impact asupra secreției și motilității (31).

Diareea prin hipermotilitate se datorește în ultimă instanță unui tranzit intestinal rapid, cu evacuare precipitată a conținutului enteral în colon, depășind capacitatea sa de absorbție. Hipermotilitatea poate fi urmarea chirurgiei gastrice pentru ulcer (vagotomie tronculară), rezecției valvulei ileo-cecale, rezecției ileale, indusă neurogen (diaree emoțională, reflexe viscero-viscerale în cadrul unor boli inflamatorii intraabdominale), în endocrinopatii (hipertiroidism), prin excitarea interoreceptorilor intestinali (inflamație bacteriană, alergică), în tumori secretante de hormoni (carcinom medular de tiroidă, sindrom carcinoid) sau în cadrul patogenetic complex al intestinului iritabil (32,33).

Diareea prin hipomotilitate recunoaște ca numitor comun popularea bacteriană a intestinului subțire cu specii nefiziologice, care își exercită acțiunea în principal prin tulburarea metabolismului intraluminal al sărurilor biliare (deconjugare, dehidroxilare), secretagogii incriminați fiind acizii biliari liberi dihidroxilați și acizii grași cu lanț lung hidroxilați. Se produce în cadrul sindromului intestinului subțire contaminat (34).

Tablou clinic

Diareea acută

Diareea acută se caracterizează prin emisia de mai mult de trei scaune neformate pe zi, care iau forma recipientului care le conține, având o durată de 2-3 săptămâni.

Simptomatologia clinică sumează sindromul diareic cu particularități în funcție de segmentul intestinal afectat predominant, simptome dispeptice și manifestări de ordin general.

Anamneza oferă elemente orientative. Distribuția geografică a bolii diareice este neuniformă și se leagă atât de climat (tropical, subtropical), cât și de condițiile socioeconomice. Copiii din colectivități sunt expuși la infecții cu *rotavirusuri* (cazuri sporadice sau epidemii), dar și la infecții cu *Shigella, Giardia, Cryptosporidium,* constituind la rândul lor o sursă de infecție pentru familii. Evidențierea caracterului epidemiologic este deosebit de importantă pentru suspiciunea unei toxiinfecții alimentare: focar epidemic, fără cazuri secundare de contact, în urma consumului aceluiași aliment contaminat (ouă, praf de ouă, carne, pește, produse lactate, preparate culinare din produse contaminate). O mare valoare o au evaluarea perioadei de incubație și analiza atentă a tabloului clinic (35).

Anumite profesiuni sunt predispuse pentru contractarea unei boli diareice acute infecțioase: personalul medical din staționare, persoane care practică asistența medicală la domiciliu, subiecții cu spitalizări prelungite în servicii de terapie intensivă sau unități psihiatrice.

Anamneza poate evidenția ingestia unor produși alimentari care cresc încărcarea osmotică sau identifică un aliment cu potențial alergizant (prin natura sa, prin conservanți sau aditivi alimentari).

O diaree prin mecanism toxic poate fi produsă de ingestia de ciuperci (*Amanita),* arsenic, săruri de mercur, insecticide sau după consumul unor specii de pești marini sau moluște, care generează substanțe toxice sau prin producerea de histamină în peștele contaminat bacterian (scombrotoxina).

Consumul de alcool poate produce diarei acute, autolimitate.

Ancheta asupra medicației utilizate poate evidenția folosirea unor medicamente care produc o componentă de diaree osmotică sau secretorie. O atenție deosebită trebuie acordată utilizării de antibiotice, care pot induce o colită pseudomembranoasă. Un tablou similar cu al bolilor inflamatorii intestinale poate fi produs de sărurile de aur sau metildopa.

Unele gesturi terapeutice pot genera de diaree: enterita de iradiere (potențată de tratamentul citostatic asociat), nutriția enterală elementală (soluții hiperosmolare, cu conținut în lactoză, sorbitol, contaminare bacteriană).

Diareea survenită la un pacient cu transplant de organ pune problema unei infecții cu Citomegalovirus (37) sau a unei candidoze intestinale, iar în cazul unui transplant de măduvă, a unei boli a grefei contra gazdei (38).

Comportamentul sexual – prostituate, homosexuali – poate orienta diagnosticul spre o suferință intestinală în cadrul SIDA, proprii bolii sau prin boală diareică acută infecțioasă (*Campylobacter, Shigella, Salmonella, C. difficile, Giardia, Mycobacterium avium, Cryptosporidium, Isospora belli).*

Un episod diareic acut produs la un subiect provenit dintr-o țară dezvoltată care călătorește într-o zonă subdezvoltată sau în curs de dezvoltare pune problema diareei călătorilor, suferință produsă de un spectru foarte larg de agenți etiologici (28).

Debutul este în general brusc, uneori dramatic, cu modificări ale stării generale: stare de rău, astenie marcată, cefalee. Febra poate fi absentă sau discretă în intoxicațiile alimentare, cu ingestie de toxine preformate sau evoluția poate fi febrilă, chiar cu hiperpirexie, în infecțiile cu microorganisme invazive sau producătoare de toxine.

În funcție de etiologie și de mecanismul patogenetic, tulburarea de tranzit se asociază cu simptome dispeptice variate: greață, vărsături, meteorism, flatulență.

Tabloul clinic are note particulare, în funcție de segmentul intestinal afectat predominant: intestinul subțire sau colon. În diareile infecțioase produse de *Salmonella* sau *Yersinia* sunt prezente semne de afectare intricată a intestinului subțire și ale colonului (36).

Constelația simptomatologică poate sugera tipul patogenetic de îmbolnăvire: incubația scurtă, cu simptomatologie dominată de vărsături, pledează pentru o intoxicație alimentară cu toxine preformate; diareea apoasă, cu scaune voluminoase, dureri abdominale cu caracter de colici migrante, sugerează infecțiile toxigene; diareea cu febră importantă, dureri abdominale exprimate sugerează infecțiile cu bacterii invazive sau producere locală de citotoxine. Simptomatologia care sugerează un abdomen acut, cu dureri abdominale violente, sensibilitate la palparea peretelui abdominal sau prezența de semne peritoneale pune problema infecției cu *Yersinia, C. difficile* sau *E. coli* enterohemoragic. O diareee apoasă la care se adaugă în timp foarte scurt prezența de sânge în scaun face posibilă participarea unor microorganisme invazive și producătoare de enterotoxine (*Campylobacter, Aeromonas, Shigella, V. parahaemolyticus).* Prezența sângelui este constantă în infecția cu *E. coli* enterohemoragic și inconstantă în cea cu *C. difficile* (39,40).

Manifestările de ordin sistemic constau în dezechilibre hidroelectrolitice importante, produse mai ales în infecțiile care afectează intestinul subțire, cu deshidratare uneori importantă, hipotensiune arterială, până la colaps (prin deshidratare și șoc infecțios), manifestări renale: oligurie, oligoanurie (prin scăderea presiunii de perfuzie), simptome din partea sistemului nervos central (cefalee, somnolență sau agitație, diminuarea senzoriului, comă) (10,41).

Artralgiile contemporane sau o artrită survenită după un episod diareic pun problema unei infecții cu *Yersinia enterocolitica,* iar asocierea de artrită, uretrită și conjunctivită (sindrom Reiter) se poate întâlni în infecțiile cu *Salmonella, Shigella, Campylobacter și Yersinia.* Infecțiile cu *Yersinia* pot produce și alte manifestări sistemice: glomerulonefrită, tiroidită, pericardită (10,28,42,43).

Poate fi propus un algoritm diagnostic și terapeutic orientativ în diareea acută (fig. 2).

Diareea cronică

Se definește prin persistența tulburărilor de tranzit intestinal mai mult de trei săptămâni.

Se întâlnește ca simptom într-o paletă extrem de largă de boli intestinale, făcând necesară o abordare pragmatică a sindromului, în funcție de aspectul diareei: diaree cu steatoree, diaree apoasă și diaree inflamatoare (10).

Diareea cu steatoree

Reprezintă de fapt manifestarea majoră a celor mai multe sindroame malabsorbtive. Se produce prin trei mecanisme:

- tulburarea procesului de utilizare digestivă a lipidelor alimentare (condiții asociate cu perturbarea lipolizei și/sau a formării micelare) (cap. *Sindromul de malabsorbție);*
- modificări situate la nivelul mucoasei intestinale absorbtive: enteropatia glutenică, dermatita herpetiformă, boala Whipple, gastroenterita eozinofilică, infestații parazitare, mastocitoza sistemică, abetalipoproteinemie, efecte adverse medicamentoase – neomicină, colchicină, PAS;
- afecțiuni care interferează cu drenajul limfatic intestinal: boala Crohn, tuberculoza intestinală, boala Whipple, limfoame, mezenterita sclerozantă, limfangiectazia primară sau secundară.

Diareea apoasă

Realizează trei tipuri de tablouri (fig. 3):

- diaree apoasă, care răspunde la suprimarea ingestiei: carența dizaharidazică, diaree prin malabsorbția acizilor biliari, în sindromul disfuncției ileale prin boală, by-pass sau rezecții, diaree postvagotomie;
- diaree cu răspuns variabil la suprimarea ingestiei: malabsorbția primară a acizilor biliari, sindromul intestinului iritabil, alergia alimentară, diareea inflamatorie, colita microscopică;

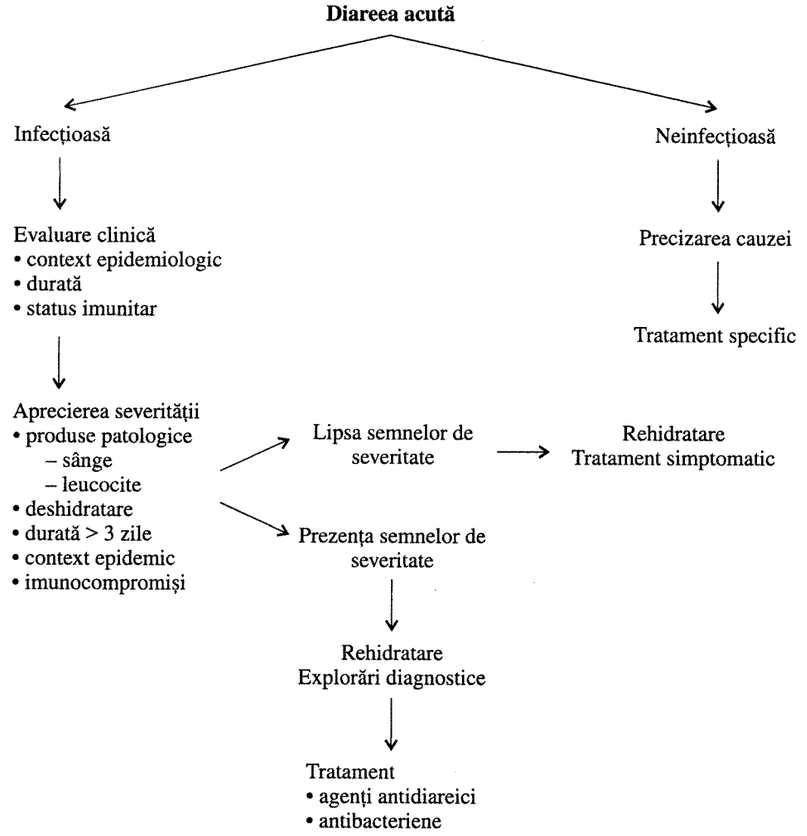


Fig. 2. Algoritm de diagnostic și orientare terapeutică în diareea acută (modificat după Powell DW, 1999).

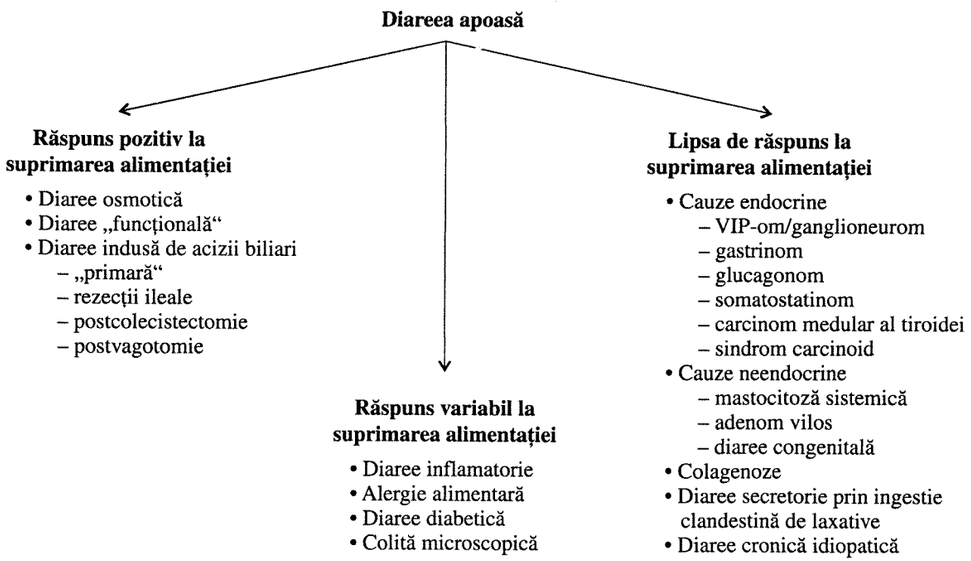


Fig. 3. Cauzele diareei apoase (modificat după Powell DW, 1999).

– diaree care nu răspunde la suprimarea ingestiei: tumori producătoare de secretagogi (sindromul carcinoid, VIP-omul, carcinomul medular al tiroidei, glucagonomul, adenomul vilos), mastocitoza sistemică, diareea diabetică, sindromul intestinului scurt, disfuncția ileală primară cu malabsorbția acizilor biliari, diaree congenitală (boala incluziilor microvilozitare, clorhidroreea congenitală, diareea congenitală cu pierdere de sodiu), diareea cronică „idiopatică".

Diareea inflamatorie

Se caracterizează prin prezența febrei, a durerilor abdominale, a sângelui, a leucocitelor polimorfonucleare (PMN) sau a eozinofilelor în scaun și modificări morfologice caracteristice la biopsia intestinală. Este prezentă în bolile inflamatorii intestinale (colita ulceroasă, boala Crohn) (44), gastroenterita eozinofilică, enteropatia alergică, enterita cronică de iradiere (fig. 4).

În diareile cronice istoricul poate evidenția o intervenție chirurgicală abdominală în antecedente: chirurgie gastrică (rezecție, piloroplastie, vagotomie), rezecții intestinale (sindromul intestinului scurt), anastomoze inadecvate (sindromul intestinului subțire contaminat).

Modalitatea de debut poate fi bruscă sau insidioasă. Anamneza relevă prezența de acuze sugestive pentru afectarea intestinului subțire (dureri periombilicale cu caracter de colici migrante, borborisme), a colonului (dureri localizate la nivelul cadrului colic, global sau segmentar) sau a segmentului rectosigmoidian (dureri în hipogastru, fosa iliacă stângă sau regiunea sacrală, tenesme).

În diareile apoase și cele inflamatoare pot fi prezente semne de deshidratare, iar în diareea cu steatoree pot apărea manifestări ale sindromului de malabsorbție (sindrom carențial).

Modificările obiective abdominale pot fi, de asemenea, indici utili pentru diagnostic: cicatrice abdominală (sindrom aderențial, sindrom de ansă oarbă, rezecții ileale), fistule cutanate perianale (boală Crohn).

Manifestările sistemice pot însoți diareea, fiind sugestive pentru substratul său: febră (boli inflamatorii intestinale, tuberculoză intestinală, boală Whipple, limfoame), artrită (colită ulceroasă, boală Crohn, boală Whipple, enterită produsă de *Yersinia enterocolitica),* hepatopatii concomitente (colită ulceroasă, boală Crohn), limfadenopatie (limfoame, boală Whipple), neuropatie (diaree diabetică, amiloidoză), hipotensiune arterială ortostatică (diabet zaharat), flush (sindrom carcinoid), eritem cutanat (mastocitoză, glucagonom), hiperpigmentare (boală Whipple, enteropatie glutenică, boală Addison), *pyoderma gangrenosum* (colită ulceroasă) (40,41).

Examenul obiectiv nu poate fi considerat încheiat fără inspecția regiunii anale și efectuarea tușeului rectal (cancer rectal vegetant sau stenozant, polipi, ulcerații, fisuri, hemoroizi, aprecierea tonusului sfincterului anal).

Explorări diagnostice

Examenul coprologic

Examenul macroscopic înregistrează numărul de evacuări/24h, consistența, culoarea, cantitatea, prezența de produse patologice. Eliminările masive de mucus sunt sugestive pentru un adenom vilos.

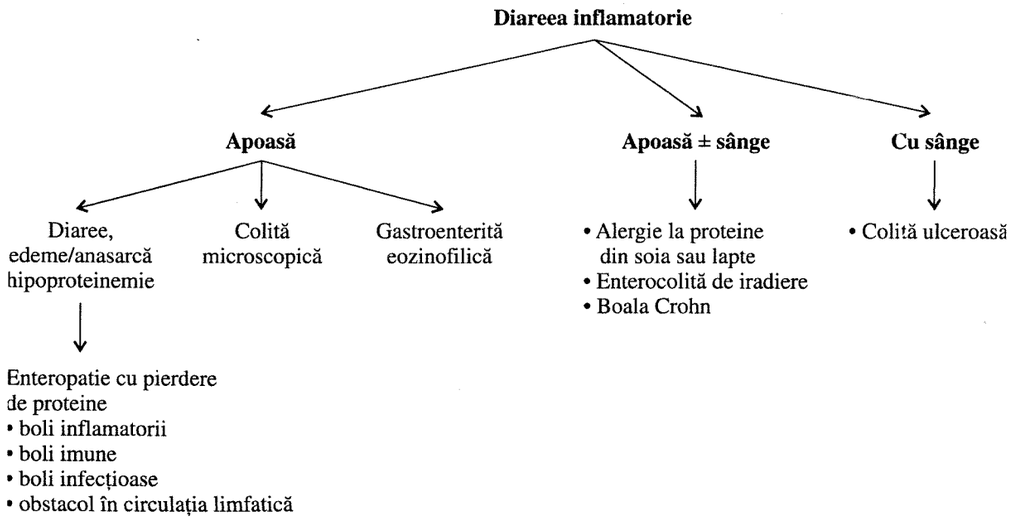


Fig. 4. Cauzele diareei inflamatorii (modificat după Powell DW; 1999).

Examenul microscopic al scaunului proaspăt poate evidenția prezența paraziților sau, prin motilitate, a *Campylobacterului.*

Coprocitograma constă în evidențierea polimorfonuclearelor (PMN) în scaun prin coloratia May-Grunwald-Giemsa sau cu albastru de metilen. Prezența de PMN orientează diagnosticul spre o infecție cu germeni invazivi, având drept consecință indicația pentru un tratament antibacterian. PMN sunt absente în intoxicațiile alimentare și infecțiile cu germeni toxigeni sau virusuri. Comportamentul este variabil în infecțiile cu *Salmonella, Yersinia, V. parahaemolyticus, C. difficile* (28,45).

Puroiul și, implicit, prezența PMN în scaun se evidențiază și la pacienții cu diaree cronică sau recurentă care au un substrat inflamator: colita ulceroasă, boala Crohn, tuberculoza intestinală, uneori în colita de iradiere și inconstant în colita amoebiană.

Puroiul este absent în majoritatea sindroamelor malabsorbtive, colita ischemică, intestinul iritabil, lambliază, abuzul de laxative.

Sângerările oculte se asociază de obicei cu prezența puroiului și indică prezența unui proces inflamator. Evidențierea exclusivă a sângelui orientează diagnosticul spre un neoplasm de colon, colită ischemică, amoebiază, intoxicație cu metale grele (10,30).

Colorații pe lamă

Coloratia Gram permite o orientare rapidă asupra florei dominante, fără a putea face însă aprecieri cu valoare confirmativă. Poate evidenția prezența infecției cu *Campylobacter,* prin forma sa spiralată. Coloratia cu fuxină fenolică are valoare pentru evidențierea unei infecții cu *Cryptosporidium* (41).

Examenul bacteriologic al scaunului

Evoluția ușoară și adesea autolimitată a diareilor acute, spectrul etiologic foarte larg, inclusiv viral, și analiza raportului cost-beneficiu a impus ghidarea examenului bacteriologic după parametrii clinici și coprocitogramă, adoptându-se principiul explorării în trepte. Există tendința de a se indica efectuarea unei coproculturi cu identificarea germenilor, inclusiv prin tipizarea serologică, în diareile acute febrile, cu produse patologice în scaun, cu prezența PMN, cu tenesme, sau în accidentele diareice care survin după tratamentul oral cu antibiotice, precum și în diareile cu durată mai mare de două săptămâni. În efectuarea unei coproculturi trebuie să se respecte regulile clasice. Izolarea germenilor este urmată de identificarea precisă, inclusiv prin serotipare, și de efectuarea unei antibiograme (28).

În prezent, există o gamă extrem de largă de posibilități de identificare precisă a agenților patogeni incriminați, care fac apel la tehnici de înaltă performanță: tehnici de imunofluorescență, anticorpi monoclonali, teste ELISA, hibridizare *in situ,* tehnici de amplificare genomică, dar acestea au accesibilitate încă restrânsă.

Identificarea toxinelor bacteriene în materiile fecale trebuie făcută în fața unui tablou sugestiv pentru o toxiinfecție și mai cu seamă când se suspectează o infecție cu *C. difficile* (citotoxicitatea în culturi tisulare, teste de aglutinare, teste ELISA) (46).

Examenul parazitologic și micologic

Examenul parazitologic se practică în materiile fecale sau conținutul intestinal (pentru paraziții cu sediu proximal: *Giardia, Strongyloides, Anchilostoma).* Examenul tisular pe biopsie are valoare deosebită în infestațiile cu *Giardia, E. histolytica, Cryptosporidia, Isospora belli.* Este utilă detectarea coproantigenilor parazitari, în timp ce diagnosticul serologic nu are încă un rol bine precizat.

Examenul micologic trebuie avut în vedere în principal la imunocompromiși prin boală sau tratament imunosupresiv, la subiecții aflați sub tratament antibacterian cu spectru larg, la cei cu corticoterapie și la diabetici.

Examenul virusologic

Nu este accesibil în practica curentă. Culturile pe medii celulare, examenul electronomicroscopic, diagnosticul serologic, imunohistologic au valoare epidemiologică sau într-un anumit context clinic (imunosupresie) (47).

Determinări biochimice coprologice

Determinarea concentrației electrolitice și calculul osmolarității fecale face diferențierea între diareea osmotică și cea secretorie.

Determinările pH-ului și substanțelor reducătoare (în carențe dizaharidazice, malabsorbție de glucoză-galactoză), a ionilor de magneziu sau sulfat (diaree osmotică), alcalinizarea (pentru ingestia clandestină de fenolftaleină) completează examenul biochimic al scaunului. Coloratia Sudan se practică de rutină. Cromatografia în strat subțire sau metodele spectrofotometrice efectuate din supernatantul fecal sau urină permit detectarea utilizării de alte laxative (antrachinone, bisacodil).

Examinări bacteriologice

Se practică nu doar din materiile fecale, dar și din vărsături, conținutul intestinului subțire, alimentul incriminat; în unele cazuri se recurge la hemoculturi.

Explorări biologice

Constau în determinarea electroliților serici și urinari, ureei, creatininei serice, explorarea echilibrului acido-bazic, evidențierea sindromului inflamator biologic, evaluarea gradului de deshidratare

și a constantelor biologice care pot fi modificate în cadrul unui sindrom malabsorbtiv cu diaree.

Explorări radiologice și imagistice

Sunt explorări cu intenție morfologică și cuprind examenul abdominal pe gol (posibile calcificări pancreatice, surprinderea complicațiilor: pneumoperitoneu), irigografia, examenul baritat descendent, enteroclisma și, în funcție de necesități, ultrasonografia abdominală, tomografia computerizată, angiografia.

Explorări morfologice

Proctosigmoidoscopia nu este o explorare uzuală în diareile acute, având indicație predominantă în diareile cronice sau recurente, inclusiv pentru evidențierea abuzului de laxative *(melanosis coli).* Explorarea endoscopică nu se practică în cazul existenței unui megacolon toxic, suspectat clinic și evidențiat prin radiografie abdominală pe gol.

În diareile acute poate fi totuși utilă pentru colita pseudomembranoasă, colita amoebiană, infecțiile cu *Shigella, Campylobacter,* proctita cu *Chlamidia* sau gonococi și permite efectuarea unui frotiu din materialul obținut în cursul examinării.

Biopsia rectală este puțin utilizată în diareile acute, având rol mai curând în diferențierea între bolile inflamatorii intestinale și *colitele acute autolimitate sau neclasificate.* De asemenea, are valoare în diagnosticul pozitiv al unor infecții colice *(Campylobacter, Cytomegalovirus,* virusul herpetic). Biopsia rectală are un rol major în diagnosticul unor sindroame diareice de cauză neprecizată, deoarece poate evidenția și un alt substrat: cancerul rectosigmoidian sau afecțiuni rare: amiloidoza, colita colagenă și limfocitară, boala Whipple (28).

Colonoscopia cu biopsie colică tinde să înlocuiască rectoscopia și irigografia. Evidențiază cauzele mai rare: colita colagenă și limfocitară, amiloidoza, dar și colita granulomatoasă, ileita terminală. Necesitatea investigării unui sindrom diareic cronic prin colonoscopie sau cel puțin cu sigmoidoscopul flexibil de 60 cm este argumentată prin posibilitatea surprinderii de leziuni histologice, fără expresie endoscopică (colită Crohn, colită microscopică, colită nespecifică), cu eficiență înaltă și raport bun cost-eficiență (48).

Biopsia de mucoasă intestinală poate fi utilă pentru identificarea unei infecții cu *Cryptosporidium* sau *Mycobacterium avium* la pacienții cu SIDA, în diareile acute. Este examenul esențial pentru elucidarea substratului morfologic al numeroaselor sindroame malabsorbtive care evoluează cu diaree (inclusiv prin enteroscopie).

În ***diareile cronice*** există tendința de a sistematiza explorările în funcție de tipul de diaree.

Diareea cu steatoree impune efectuarea următoarelor explorări:

- determinarea indicilor biologici orientativi pentru malabsorbție;
- evaluarea cantitativă a steatoreei;
- biopsia mucoasei intestinale (boală Whipple, enteropatie glutenică, sprue tropical, abetalipoproteinemie, mastocitoză, amiloidoză, boală Crohn, enterită eozinofilică, limfangiectazie, limfoame);
- explorarea sistematică a sindromului malabsorbtiv pentru precizarea tulburărilor de digestie, absorbție sau a tulburărilor combinate;
- teste de investigare a populării bacteriene intestinale;
- explorarea radiologică, ecografică sau computer-tomografică a abdomenului.

Diareea apoasă, care răspunde la suprimarea alimentației, presupune investigarea posibilității existenței unei carențe dizaharidazice, a unei malabsorbții a acizilor biliari sau a unei colite limfocitare sau colagene (colonoscopie cu biopsie). În diareea apoasă care nu răspunde la suprimarea alimentației se efectuează screeningul pentru detectarea utilizării clandestine de laxative, determinări hormonale în ser și urină (acid 5-hidroxiindol acetic, gastrină, VIP, PP, glucagon, somatostatină), determinarea prostaglandinelor, histaminei și se practică colonoscopia (adenom vilos, colită colagenă sau limfocitară severă, mastocitoză).

Diareea inflamatorie impune examenul rectosigmoidoscopic sau colonoscopic cu biopsie (boli inflamatorii intestinale), biopsie intestinală (gastroenterită eozinofilică, enteropatie alergică) și examenul radiologic al tubului digestiv (boli inflamatorii intestinale, enterită de iradiere).

Diagnostic

Diagnosticul complet al sindromului diareic cuprinde: diagnosticul confirmativ, definirea tipului evolutiv, recunoașterea mecanismului patogenetic, evaluarea segmentului intestinal predominant afectat, evaluarea substratului organic sau funcțional, diagnosticul de severitate și precizarea etiologiei.

Diagnosticul confirmativ trebuie să excludă ceea ce nu este sindrom diareic (cap. *Diagnostic diferențial).*

Diagnosticul evolutiv este relativ ușor, în funcție de criteriul cronologic, dar având în vedere și posibilitatea evoluției prelungite a unor diarei acute.

Diagnosticul patogenetic implică identificarea mecanismului de producere a sindromului diareic.

Diareea osmotică se caracterizează prin dependența de ingestie, orar postprandial, fiind precedată de agitație abdominală, borborisme, dispariția prin suprimarea ingestiei alimentelor sau a substanțelor incriminate și prezența găurii osmotice. Gaura osmotică reprezintă diferența dintre osmolaritatea fecală măsurată prin punctul crioscopic și cea calculată prin formula (Na + K) x 2. O modalitate mai simplă o reprezintă formula 290-2 x (Na + K). Mărimea găurii osmotice este proporțională cu concentrația solvitului osmotic activ. O concentrație fecală de sodiu < 60 mmol/l și o gaură osmotică > 125 mOsm sugerează o diaree osmotică. Gaura osmotică este mult mai mică în cazul în care diareea este consecința ingestiei de substanțe osmotic active, care conțin anioni (sulfat sau fosfat, care determină retenția în lumenul colic a cationilor Na și K (49). În diareea osmotică prin malabsorbția hidraților de carbon, pH-ul scaunului scade la 5-6, în timp ce în diareea provocată prin administrarea de săruri greu absorbabile, pH-ul scaunului nu se modifică (pH normal, aproximativ 7).

Diareea secretorie se recunoaște prin faptul că scaunele sunt apoase, voluminoase, diareea nu este dependentă de ingestie, se produce și ziua și noaptea, are efecte sistemice severe (tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic), concentrația de sodiu fecal este > 90 mmol/l, iar gaura osmotică este < 50 mOsm. Subiecții cu diaree secretorie pură nu prezintă produse patologice în scaun și nici steatoree remarcabilă (30,50). Independența diareei față de ingestie trebuie analizată nuanțat. În diareea secretorie produsă prin malabsorbția acizilor grași, diareea este influențată de suprimarea alimentației. De asemenea, diareea secretorie produsă prin ingestia de laxative se oprește la suprimarea administrării laxativului (10,30).

În cazul în care concentrația de sodiu fecal este cuprinsă între 60-90 mmol/l, iar gaura osmotică între 50-100 mOsm, diareea are mecanism dublu, fiind produsă prin mecanism malabsorbtiv și secretor.

Diareea inflamatorie se caracterizează prin prezența de produse patologice în scaun și a semnelor de ordin general.

Tabelul II sumarizează principalele caractere ale celor trei tipuri de diaree (51).

Tabelul I

Diagnosticul mecanismului patogenetic al diareei

Caracteristici ale scaunului	Mecanism patogenetic al diareei		
	Osmotică	Secretorie	Inflamatorie
Greutatea	500-1000 ml	>1000 ml	<500 ml
Osmolaritatea	crescută	normală	normală
Gaura osmotică	prezentă	absentă	absentă
Concentrația Na, Cl	scăzută	crescută	crescută
Concentrația K, HCO_3	scăzută	crescută	scăzută
Acizi grași cu lanț scurt	crescuți	normal	normal
Lactat	crescut	normal	crescut
pH	acid/normal	normal/alcalin	normal/acid

Tabelul II

Sindroame genetice asociate cu diaree (54)

Sindroame de imunodeficiență
- Deficite ale imunității celulare
- Agamaglobulinemie
- Deficit de IgA și IgG_2
- Deficit de lanțuri ușoare k
- Deficit de C_5
- Sindrom Wiskott-Aldrich
- Displazia mucoepitelială

Sindroame colitice
- Colite și fotosensibilitatea cutanată
- Enterocolita
- Sindromul Hermansky-Pudlak
- Sindroame neuropatice
- Boala Charcot-Marie-Tooth
- Radiculoneuropatie neonatală letală

Sindroame endocrinopate
- Neoplazia endocrină multiplă tip I
- Sindrom autoimun poliglandular tip I
- Diabetul zaharat insulinodependent – diaree secretorie
- Diaree legată de cromozomul X, poliendocrinopatii, infecții fatale

Alte condiții
- Hialinoză sistemică infantilă
- Sindrom Rapadilino
- Sindrom convulsii, poliurie, hiperfosfatemie
- Febră periodică tip olandez
- Eritrodermie descuamativă Leiner

Evaluarea sediului predominant afectat

Diareea produsă prin *afectarea intestinului subțire* se caracterizează prin scaune abundente, apoase, în general urât mirositoare, care flotează în apa vasului de toaletă, fără sânge sau mucus, fiind asociată cu dureri abdominale, cu caracter de colici difuze, migrante, și conduce la apariția de manifestări sistemice. În diareile acute realizează un „sindrom holeriform".

Diareea produsă prin *afectarea predominantă a colonului* se caracterizează prin evacuări reduse cantitativ, cu produse patologice (mucus și sânge roșu), senzație de defecație imperioasă, tenesme, dureri cu sediul predominant în hipogastru. În diareile acute realizează un „sindrom dizenteriform" (52).

Evaluarea substratului organic sau funcțional

Substratul organic al unui sindrom diareic este sugerat de unele criterii clinice: criteriul cronologic (diaree cu durată de sub trei luni), orarul (diaree predominant nocturnă sau pe tot parcursul zilei), caracterul continuu, fără perioade de ameliorare, greutatea scaunului în general peste 400 g/24 h, răsunet asupra stării generale (deshidratare, pierdere ponderală peste 5 kg), modificări biologice (sindrom inflamator biologic, anemie, hipoalbuminemie) (53).

Criteriile care sugerează un substrat funcțional al unui sindrom diareic sunt cele menționate în capitolul *Intestinul iritabil.*

Severitatea

Poate fi gradată pe criterii clinice orientative, valabile mai ales în diareile acute: diaree ușoară (sub 5 scaune/zi, absența febrei și deshidratării), diaree moderată (5-9 scaune/zi, febră, fără deshidratare) și diaree severă – peste 10 scaune/zi și prezența deshidratării (51).

Diagnosticul etiologic

Necesită o evaluare complexă, clinică și biologică.

O situație particulară o reprezintă diareile apărute în cadrul unor boli genetice.

Diagnostic diferențial

Din sfera sindromului diareic trebuie eliminat ceea ce nu este diaree:

- falsa diaree omogenă (de fapt constipație, cu ramolirea conținutului fecal prin coprostază);
- defecația fracționată (scaun de consistență normală, fără tulburări de digestie și absorbție, în intestinul iritabil);
- eliminarea de produse patologice în afecțiuni rectosigmoidiene;
- incontinența anală.

O problemă particulară o constituie simularea diareei prin diluarea scaunului cu apă sau urină diluată (osmolaritatea scaunului scăzută sub 200-250 mOsm/l) sau urină concentrată (osmolaritate fecală mai mare de 375-400 mOsm/l, concentrație crescută de sodiu și concentrații mari de uree și creatinină în supernatantul fecal) sau provocarea diareei prin ingestie clandestină de laxative (sindrom Münchausen) (10,30,49).

La copil trebuie luat în considerare sindromul Polle, variantă în care părinții provoacă un sindrom diareic copiilor, prin administrarea de laxative.

Pentru diareile acute cu produse patologice, diagnosticul diferențial se referă în special la identificarea cauzelor ce pot determina o diaree acută sangvinolentă: sindroame ischemice intestinale, boli inflamatorii intestinale, colită medicamentoasă. Sindroamele ischemice intestinale trebuie diferențiate de infecția cu *E. coli enterohemoragic,* dar prezintă elemente pozitive de diagnostic: vârstă, context clinic sugestiv (manifestări ischemice pe alte sectoare), modificări radiologice și imagistice, explorări morfologice (colonoscopia).

Infecțiile cu *Shigella, Campylobacter, Yersinia, E. hystolitica* și uneori *Salmonella* pot pune problema diagnosticului diferențial cu bolile inflamatorii intestinale: colita ulceroasă și boala Crohn. Adesea, diagnosticul este elucidat numai prin examenul morfologic (28).

Diagnosticul diferențial cu *colitele acute neclasificate* (colite acute, cu etiologie prezumtiv infecțioasă, dar cu coproculturi negative și care regresează în aproximativ două săptămâni, fără recidive) se face pe baza unor modificări histologice sugestive (în bolile inflamatorii intestinale se evidențiază dezorganizarea arhitectonicii criptelor și infiltrat limfoplasmocitar în corion). Un element important de diagnostic diferențial îl constituie absența recăderilor, în colitele acute neclasificate, documentată prin urmărirea în timp (55).

O problemă dificilă este ridicată de colitele produse de medicamente (săruri de aur, în administrare orală sau parenterală, metildopa, flucitozină).

Forme clinice particulare ale sindromului diareic

Diareea diabetică

Se întâlnește la bolnavii cu diabet zaharat de tip I, cu boală de lungă durată și control metabolic inadecvat, cu prezența neuropatiei și, adesea, a altor complicații. Este o diaree apoasă, cu orar predominant nocturn și se asociază frecvent cu incontinența fecală.

Malabsorbția acizilor biliari

Tipul I – Malabsorbția secundară a acizilor biliari
- boli ileale: boala Crohn, enterita de iradiere, enterita postinfecțioasă
- rezecții ileale (100 cm)
- by-pass ileal

Tipul II – Malabsorbția primară a acizilor biliari – diaree colereică funcțională
- diareea intratabilă a copilului
- diareeea idiopatică prin malabsorbția acizilor biliari la adult

Tipul III – Malabsorbția „terțiară" a acizilor biliari
- postcolecistectomie
- postvagotomie
- insuficiență oddiană
- descărcări veziculare dischinetice

În patogeneza diareei la diabetici se discută participarea mai multor mecanisme. Factorul major este reprezentat de perturbarea motilității intestinale, din cauza neuropatiei autonome. Consecința tulburărilor de motilitate cu tendință la stază este popularea bacteriană intestinală, care determină un sindrom diareic cu componentă osmotică (prin generarea de acizi grași cu lanț scurt) și secretorie (prin hidroxilarea acizilor grași și metabolizarea acizilor biliari, cu producerea de acizi biliari liberi și dihidroxilați). O contribuție importantă pare să aibă deficitul inervației adrenergice, în cadrul neuropatiei, ceea ce antrenează tulburări de permeabilitate intestinală și ale absorbției apei și electroliților (stimularea receptorilor α_2-adrenergici enterocitari stimulează absorbția apei și electroliților, iar agoniștii α_2-adrenergici au efect terapeutic favorabil în diareea diabetică). Disfuncția anorectală, manifestată prin incontinență anală, se sumează la mecanismele menționate mai sus.

Diareea poate fi potențată de factori accesori: medicamentoși (îndulcitori sintetici, biguanide, prochinetice) și asocieri morbide (enteropatie glutenică, insuficiență pancreatică exocrină, colită colagenă sau parazitoze digestive) (55,56).

Tratamentul se adresează verigilor patogenetice identificabile: prochinetice și în principal administrarea de agoniști alfa 2-adrenergici. Somatostatina sau octreotidul dau rezultate bune.

Diareile colereice

Diareea indusă de acizii biliari (diareea colereică, diareea colanogenă sau diareea cu pierdere de steroizi) recunoaște ca mecanism patogenetic fundamental malabsorbția acizilor biliari.

S-au identificat trei tipuri de malabsorbție a acizilor biliari (tabelul III) (58,59).

Diareea se produce prin creșterea concentrației acizilor biliari în faza apoasă a conținutului colonului. Acizii biliari dihidroxilați acționează la nivelul membranelor enterocitare bazolaterale și determină secreția de clor și apă, mesagerii secundari fiind calciul și cAMP (60). Secreția colonului este stimulată, de asemenea, și prin favorizarea degranulării mastocitare (61).

În tipul I de malabsorbție a acizilor biliari, amploarea diareei depinde de extinderea segmentului afectat sau de lungimea rezecției, realizând diareea colanogenă sau diareea steatogenă (62). Printre cauzele foarte rare care generează malabsorbția acizilor biliari se numără și amiloidoza intestinală, boala celiacă cu afectare ileală, tuberculoza ileală, limfoamele intestinale, utilizarea de antiinflamatorii nesteroidiene. În cadrul tipului I, în prezent s-a identificat și o nouă entitate, „atrofia vilozitară ileală primară", fără afectarea intestinului proximal (63).

Atrofia vilozitară ileală primară trebuie diferențiată de alte condiții în care se întâlnește atrofie vilozitară ileală „secundară" (64), în absența atrofiei jejunale concomitente (tabelul IV).

Tabelul IV

Cauze de atrofie vilozitară secundară, fără atrofie jejunală

Boală Crohn
Enterită de iradiere
Ileita de reflux din colita ulceroasă
Anastomoză ileo-anală
Enterocistoplastie
Hipogamaglobulinemie comună variabilă
Boala lanțurilor alfa
Boala grefei contra gazdă

Tipul II reprezintă un defect de transport primar al acizilor biliari în absența unor modificări morfologice identificabile la nivelul ileonului (65). Malabsorbția primară a acizilor biliari se datorește unei mutații a genei care codifică transportorul

Na-dependent al acizilor biliari, situată pe cromozomul 13 q 33 (66). În timp ce la copii malabsorbția primară a acizilor biliari determină un sindrom diareic sever, la adulți boala are manifestări mai puțin pregnante (greutate a scaunului moderat crescută, fără a se asocia un defect de absorbție al vitaminei B_{12}).

Tipul III de malabsorbție a acizilor biliari se întâlnește în situațiile în care nu există o afectare a ileonului terminal, dar se produce o creștere a pierderilor fecale de acizi biliari: sindromul postcolecistectomie, postvagotomie, insuficiența odiană, posibil în cazul descărcărilor veziculare dischinetice sau consecutiv utilizării anumitor medicamente ce determină malabsorbția acizilor biliari. Se speculează că în noile condiții create chirurgical s-ar demasca un defect primar de transport al acizilor biliari, anterior nedetectabil.

Diagnosticul malabsorbției acizilor biliari apelează la teste diagnostice în general puțin accesibile laboratoarelor uzuale: testul expirator cu ^{14}C – colil-glicină, combinat cu excreția fecală a ^{14}C, determinarea radioactivității fecale după administrarea orală sau iv a unei doze trasor de acid biliar marcat cu ^{14}C, testul retenției 23-seleniu-25 homotaurocolat (Se HCAT) sau măsurarea excreției totale și a concentrației apoase fecale a acizilor biliari (58).

Tratamentul constă în administrarea de 4-16 g colestiramină/zi, având însă în vedere și posibilele efecte secundare ale acestei medicații pe termen lung: steatoree ușoară, malabsorbția vitaminelor liposolubile și a calciului (58).

Diareea călătorilor

Definește un accident diareic, însoțit sau nu de alte simptome gastrointestinale sau sistemice, care survine în cursul sau după o călătorie într-o arie geografică unde există o contaminare fecală semnificativă a apei sau alimentelor.

Accidentul se caracterizează prin apariția de diaree apoasă la subiecți care provin în general din țările dezvoltate, unde diareile acute infecțioase sunt rare, și care călătoresc în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare din America Latină, Asia, Orientul Mijlociu, Sud-Estul Europei (67). Standardul economic și modul de viață în noua zonă de rezidență au un rol hotărâtor (călătorii improvizate, alimentație bazată pe produse indigene nepreparate termic, consum de apă de la robinet, gheață, fructe, produse marine). Riscul este mai crescut la subiecții tineri și cei care nu au mai călătorit (din cauza nedezvoltării unei imunități câștigate prin infecții anterioare), la hipo- sau aclorhidrici, inclusiv prin tratament cu blocanți de receptori H_2 sau de pompă de protoni și cei cu deficite imune locale sau generale (68,69).

Debutul este brusc, după aproximativ 4-6 zile de rezidență în locul de destinație, cu dureri abdominale și diaree apoasă de gravitate variabilă (obișnuit 3-5 scaune/zi, dar putând ajunge la 10-15 evacuări zilnice). Se pot asocia manifestări dispeptice superioare și simptome de ordin general: febră, cefalee, mialgii, artralgii sau semne de deshidratare. În cazurile obișnuite durata diareei nu depășește 5 zile, dar se întâlnesc și forme cu recurențe după întoarcerea în țara de rezidență sau cu evoluție prelungită de mai multe săptămâni (70,71). Persistența simptomelor poate fi cauzată de persistența infecției bacteriene sau a infecției parazitare, instalarea unor intoleranțe alimentare postinfecțioase (carență dizaharidazică) sau suprapunerea manifestărilor acute pe un fond cronic inaparent: boli inflamatorii intestinale, enteropatie glutenică, colită limfocitară (72).

Examenul bacteriologic al scaunului este obligatoriu, dar depinde de existența unui laborator dotat, deoarece necesită medii speciale pentru *Campylabacter jejuni* sau tehnici particulare pentru *Yersinia enterocolitica.* Este necesară excluderea unei parazitoze printr-un examen de scaun minuțios și, în special, printr-un examen extemporaneu pentru *Entamoeba histolytica*. Agenții incriminați în producerea diareei călătorilor sunt foarte numeroși (tabelul V).

Tabelul V

Agenții patogeni incriminați în diareea călătorilor

Bacterii
E. coli enterotoxigen
E. coli enteroinvaziv
Shigella sp.
Salmonella sp.
Campylobacter jejuni
Aeromonas hydrophyla
Vibrio parahemolyticus
Yersinia enterocolitica
Protozoare
Giardia lamblia
Entamoeba histolytica
Cryptosporidium
Virusuri
Rotavirus
Virusul Norwalk
Enterovirusuri

Diareea produsă de alcool

Consumul de alcool poate fi o cauză comună a sindromului diareic. Se poate produce atât o diaree acută, autolimitată, prin consum ocazional, în cantități mari (prin modificări vasculare, epiteliale și perturbarea procesului absorbtiv), cât și un sindrom diareic cronic (prin modificări epiteliale, deficite enzimatice, tranzit intestinal accelerat) (10).

Diareea alergătorilor

Se descrie la alergătorii cu regim intensiv de efort, predominant la femei. Mecanismele implicate în producerea diareei sunt insuficient elucidate: creșterea activității motorii a colonului, episoade de ischemie intestinală prin creșterea disproporționată a debitului sangvin muscular, depleție de volum, eliberare de neuropeptide sau prostaglandine în cursul efortului, aport excesiv de fibre alimentare sau hidrați de carbon slab absorbabili (10,27).

Carcinomul medular al tiroidei

Se caracterizează prin diaree apoasă, determinată de secreția de calcitonină și probabil alți mediatori (VIP, substanța P, kalikreină, serotonină). Apare sub formă sporadică sau în cadrul sindromului MEN II-a (carcinom medular al tiroidei, feocromocitom, hipoparatiroidism) (57).

Diareea cronică idiopatică

Este o diaree cronică, apoasă, cu volum > 750 ml/24 h, ce depășește ca durată 4 săptămâni, în absența cauzelor identificabile, inclusiv excluderea unei tumori secretante, a malabsorbției acizilor biliari și utilizării clandestine de laxative. Poate avea evoluție autolimitată de 6-24 de luni (10,30).

Evoluție

Diareile acute au cel mai des o evoluție acută, autolimitată, dar pot ridica probleme prin complicațiile care se pot instala.

Evoluția diareilor cronice netratate se face spre complicații.

Complicații

Complicațiile sunt determinate în principal de boala de bază. În sindromul diareic acut, complicațiile propriu-zise sunt deshidratarea, tulburările electrolitice și acido-bazice: acidoză metabolică (prin pierdere fecală de bicarbonat), cu sau fără cetoză (prin suprimarea aportului alimentar) și eventual acidoză lactică, în cadrul hipovolemiei și hipoperfuziei tisulare.

În infecțiile cu *E. coli* enterohemoragic și uneori cu *C. difficile, Campylobacter, Yersinia, Salmonella,* se pot întâlni manifestări de tip abdomen acut, megacolon toxic și perforație intestinală. Infecția cu *E. coli enterohemoragic* și *Shigella* pot produce un sindrom hemolitic și uremic, purpură trombocitopenică sau coagulare intravasculară diseminată (28).

Determinările infecțioase metastatice sunt rare, fiind semnalate în infecțiile cu *Salmonella* și posibil în cele cu *Yersinia* sau *Campylobacter.*

Diareile cronice apoase, produse prin tumori secretante, pot determina tulburări hidroelectrolitice severe. Diareile cronice reprezintă în același timp cauza principală a sindromului de malabsorbție.

Prognostic

Prognosticul este în funcție de tipul evolutiv, severitate și, în principal, determinat de etiologie. Pentru diareile acute infecțioase și mai ales cele produse de microorganisme invazive sau producătoare de citotoxine prognosticul este mai rezervat. Pentru orice alură evolutivă prognosticul depinde de asemenea de gradul tulburărilor hidroelectrolitice, de prezența complicațiilor și promptitudinea tratamentului.

Tratament

Tratamentul vizează câteva direcții fundamentale: corectarea pierderilor hidroelectrolitice, asigurarea suportului nutrițional, tratamentul etiologic și tratamentul simptomatic sau nespecific al diareei.

Măsuri terapeutice de ordin general

Cuprind suprimarea alimentației orale, în formele cu vărsături, și asigurarea suportului nutrițional. Reintroducerea alimentației se face prudent, după suprimarea diareei, respectând normele de cruțare mecanică, termică, osmolară și chimică, și excluzând alimentele netolerate.

În situații particulare – sindromul intestinului scurt, sindromul intestinului subțire contaminat, boli inflamatorii intestinale – se poate recurge la nutriția elementală pe sondă sau nutriția parenterală totală.

Se combat manifestările asociate (antiemetice).

Corectarea pierderilor hidroelectrolitice și a echilibrului acido-bazic

Este obiectivul principal, cu regim de urgență în diareile acute, dar și în cele cronice severe, adaptându-se necesităților sugerate de determinările biologice.

În diareile acute, în cazurile ușoare sau moderate și în absența vărsăturilor, rehidratarea se poate începe pe cale orală cu soluția OMS care conține: 20 g glucoză, 4 g ClNa, 2g Cl K și 2 g bicarbonat de Na/l, respectiv 111 mmol glucoză/l, 90 mEq Na/l, 20 mEq/l K, 80 mEq/l Cl, 30 mEq/l bicarbonat. Se administrează cantități de 50-100 ml/kg în decurs de 4-6 ore la copii și de aproximativ 1000 ml/h la adulți. Utilizarea căii orale se bazează pe faptul că în diareile secretorii infecțioase produse

prin toxine bacteriene, care stimulează secreția de apă și electroliți, enterocitul își conservă capacitatea absorbtivă, iar glucoza și sodiul sunt absorbiți printr-un mecanism activ de cotransport. După obținerea rehidratării se continuă administrarea soluției pe cale orală, până la oprirea diareei (73). În lipsa soluției OMS, rehidratarea se poate realiza cu alte soluții variate: suc de mere, supă clară de pasăre, ceai sau chiar cola, având însă în vedere că ele nu asigură aportul electrolitic necesar (28).

În prezent se încearcă îmbunătățirea formulelor utilizate pentru rehidratare orală, prin adăugarea de aminoacizi și utilizarea de polimeri de glucoză, în locul glucozei, pentru a evita încărcarea osmotică și potențarea diareei (73).

Dacă deshidratarea este severă, se începe cu rehidratarea parenterală cu soluție Ringer lactat sau soluție de ser fiziologic cu administrare de săruri de potasiu și bicarbonat de sodiu, în funcție de necesități.

Tratamentul etiologic

Este subiect de dispută asupra utilității preparatelor și duratei, în diareile acute. În privința utilității tratamentului antibacterian este cert că numai o mică parte dintre cazurile de diarei acute este determinată de agenți susceptibili la tratamentul antibiotic (74), iar pe de altă parte, unele antibiotice, în special cele cu spectru larg, modifică ecologia intestinală și pot induce prin ele însele accidente diareice (tabelul VI).

Tabelul VI

Eficiența tratamentului antibiotic în diareile de cauză bacteriană (74)

Antibioterapie eficientă
Febră tifoidă sau paratifoidă
Dizenteria produsă de *Shigella*
Diareea asociată cu *Clostridium difficile*
Septicemia cu *Yersinia*
Diareea călătorilor severă sau cu scaune cu sânge
Dizenteria sau septicemia cu *Campylobacter*
Holera
Antibioterapie posibil eficientă
E. coli enteroinvaziv
E. coli enteropatogen
Enterita produsă de *Campylobacter*
Antibioterapie probabil ineficientă
E. coli enterohemoragic
Enterita produsă de *Salmonella*
Enterita produsă de *Yersinia* fără septicemie

Totuși, există un consens pentru administrarea de antibiotice în unele diarei infecțioase: holeră, infecții cu *Shigella, C. difficile, E. coli* enteropatogeni și enteroagregativi la copil *și E. coli* enteroinvazivi, indiferent de vârstă, febra tifoidă, diareea călătorilor. Se tratează corespunzător amoebiaza și giardiaza.

Opțiunile pentru preparatele antibiotice se ghidează după spectrul antibacterian al produsului și după rezultatele testării sensibilității *in vitro*. O răspândire tot mai mare, datorită unui spectru larg de acțiune (*E. coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, V. cholerae)* și unei bune toleranțe capătă chinolonele: norfloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, ofloxacin (28,68). Este în curs de evaluare rolul terapiei probiotice, în principal cu tulpini de *Lactobacillus acidophilus,* care au o evidentă acțiune antibacteriană față de numeroase specii patogene gram-negative și gram-pozitive, inclusiv *Salmonella typhimurium, Shigella flexneri și E. coli* (75).

Durata tratamentului nu este precis stabilită, variind între 5-7 zile, dar există argumente și în favoarea dozelor unice (în shigeloză sau holeră). Fiecare tip de infecție are scheme terapeutice verificate.

Tratamentul diareei călătorilor se face după un protocol bine stabilit (tabelul VII).

Având în vedere că în majoritatea cazurilor agentul izolat este *E. coli* enterotoxigen și date fiind creșterea rezistenței la antibioticele menționate și efectele secundare legate de utilizarea acestora, s-a propus utilizarea rifaximinei, antibiotic neabsorbabil. O cură de cinci zile de rifaximină în doze de 200 mg de 3 ori/zi are o eficiență cel puțin egală cu a trimetoprim – sulfametoxazolului (76).

Este în studiu evaluarea eficienței bromelinei, care prin efectul proteolitic degradează receptorii enterocitari pentru *E. coli* enterotoxigen (77).

În cazul izolării virusurilor, măsurile antibacteriene nu au indicație, iar în cazul diareei produse de protozoare se face tratamentul corespunzător.

Beneficiază de tratament etiologic enteropatiile cronice cu etiologie bacteriană (boala Whipple, tuberculoza intestinală, sprue tropical) și parazitozele intestinale.

Tratamentul bolii de bază (boli inflamatorii intestinale, tumori producătoare de secretagogi, suprimarea anselor oarbe sau stagnante) rezolvă o serie de sindroame diareice cronice.

Tratamentul simptomatic sau nespecific al diareei

Recurge la o gamă largă de produse medicamentoase, cu efect antisecretor, proabsorbtiv și de modificare a tranzitului intestinal, având la bază existența la nivelul enterocitului a unei multitudini de receptori (muscarinici, bradikininici, pentru VIP, somatostatină, serotonină, prostaglandine, alfa 2-receptori) care influențează absorbția și secreția intestinală (78).

Medicația antiperistaltică

Cuprinde anticolinergice, opiacee și este contraindicată în diareile infecțioase cu produse patologice. Un efect de moderare a tranzitului intestinal îl au și anestezicele topice: soluție de novocaină sau xilină 1%, pe cale orală, care sedează hiperreflectivitatea și hiperexcitabilitatea enterală (79).

Ondansetronul (antagonist specific al receptorilor 5-hidroxitriptaminici-5HT$_3$) crește timpul mediu de tranzit la nivelul colonului și prelungește rezidența materiilor fecale în colonul distal (80).

Opiaceele

Cuprind tinctura de opiu, codeina, opioizii sintetici cu acțiune selectivă antidiareică (difenoxilat, loperamid), opioizi endogeni (enkefalină, peptide enkefalin-like sau inhibitori de enkefalinază: acetorfan).

Acțiunea opioizilor în sindromul diareic este rezultanta influențării simultane a motilității și transportului mucos, exercitându-se prin: inhibarea eliberării de neuromediatori (acetilcolină) la nivelul plexului mienteric; scăderea vitezei de transport prin acțiunea asupra receptorilor, determinând producerea de contracții segmentare, nepropulsive ale musculaturii circulare; inhibiția secreției intestinale induse de cAMP, VIP, toxine, prin acțiunea asupra receptorilor delta din plexul submucos (mecanism discutabil la om); creșterea absorbției apei și electroliților prin efect asupra receptorilor delta, în special în stările hipersecretoare. Opioizii endogeni au acțiune exclusiv antisecretoare. Pe lângă efectele de tip opiaceu, loperamidul exercită și un efect antisecretor și proabsorbtiv prin acțiunea sa antagonistă asupra complexului calciu-calmodulină și blocantă asupra canalelor de calciu (81,82).

În prezent se utilizează aproape exclusiv opioizii cu acțiune predominant periferică. Indicațiile principale sunt: diareile secretorii (sau cu componentă predominant secretorie), acute și cronice, cu dezechilibre hidroelectrolitice importante, inclusiv colita ulceroasă, boala Crohn, diarei după ileostomie sau colectomie, sindromul intestinului scurt, diareea postvagotomie, diarei infecțioase (concomitent cu tratamentul cauzal). În diareile infecțioase cu mucus și sânge sau în prezența unui aspect endoscopic de colită de cauză neprecizată se contraindică opioizii (posibilitatea existenței unei colite produse de *C. difficile,* cu facilitarea apariției unui megacolon toxic sau a unei infecții cu *Sh. dysenteriae 1,* rezistentă la tratamentul antibacterian utilizat) (79,83).

Efectele adverse sunt produse prin traversarea barierei hemato-encefalice de către opioizii naturali, codeină și parțial difenoxilat și se manifestă prin simptome de ordin nervos-central (somnolență, depresie, greață, vărsături, depresia centrului respirator, reacții subiective diverse, până la dependența psihică de drog). Pentru a descuraja abuzul, difenoxilatul se asociază cu doze subterapeutice de atropină, care produce un efect anticolinergic dezagreabil. Loperamidul are acțiune aproape exclusiv periferică, deși la copil este posibilă apariția, la doze mari, a semnelor de intoxicație opiacee.

Dozele sunt de 30-60 mg de 4 ori/zi pentru codeină, 1-2 tb a 2,5mg de 3-4x/zi pentru difenoxilat (Lomotil) și 1-2 capsule a 2 mg de 2-4x/zi (în cazuri severe 16-32 mg/zi) pentru loperamid (Imodium).

Exprimat în doze echivalente, ca acțiune antidiareică, 2 mg loperamid echivalează cu 5 mg difenoxilat și 30-45 mg de codeină fosfat, iar loperamidul are cea mai lungă durată de acțiune (41).

Cercetări preliminare indică utilitatea enkefalinei și a inhibitorului enkefalinazei (acetorfan) în tratamentul diareilor infecțioase sau al celor apărute după chimioterapie antineoplazică (84,85).

Tabelul VII

Tratamentul diareei călătorilor (25)

Obiectiv	Mijloc terapeutic	Doză
Menținerea echilibrului hidroelectrolitic	Rehidratare orală cu soluții OMS	În funcție de gradul deshidratării
Antibiotice sau chimioterapice	Trimetoprim-sulfametoxazol	2x1 tb a 80 mg trimetroprim și 400 mg sulfametoxazol 3-5 zile
	Doxicilină	2x100mg/zi 3-5 zile
	Ciprofloxacină	2x500mg/zi 3-5 zile
	Bismut subsalicilat	3x1-2tb/zi 5 zile

Agoniștii alfa 2-adrenergici

Sunt reprezentați de clonidină și lidamidină. Agoniștii alfa 2-adrenergici reduc eliberarea de acetilcolină din neuronii colinergici, prin activarea alfa 2-adrenoreceptorilor presinaptici, inhibând astfel activitatea motorie mediată vagal; inhibă secreția intestinală și cresc absorbția apei și a electroliților, prin acțiune asupra alfa 2-adrenoreceptorilor localizați pe enterocite (80,82,86).

Se indică în sindroame diareice care nu răspund la tratamentul cu agenți opiacei sau dezvoltă reacții secundare la utilizarea acestora: diareea din diabetul zaharat (indicație de elecție), colita ulceroasă, diarei acute.

Clonidina traversează bariera hemato-encefalică și determină efecte secundare cardiovasculare, în special hipotensiunea arterială ortostatică. În diareea diabetică, prezența concomitentă a neuropatiei diabetice autonome atenuează efectul hipotensor al clonidinei. Lidamidina are acțiune predominant periferică, intestinală. Sunt în studiu preparate cu acțiune 2 agonistă care nu traversează bariera hemato-encefalică sau care au acțiune predominant periferică intestinală (84,87).

Clonidina este eficientă în doze de peste 0,3-0,4 mg/zi (tratamentul se începe cu asocierea clonidină 0,1 mg și loperamid, crescând progresiv dozele de clonidină). În diareea diabetică dozele de clonidină pot ajunge la 1,2 mg/zi. Lidamidina se administrează în doze fracționate, cu o doză zilnică de 8-16 mg/zi.

Antagoniștii de calciu și calmodulină

Blocanții canalelor de calciu sunt reprezentați de dihidropiridine (nifedipin), fenilalkilamine (verapamil) și benzotiazepine (diltiazem). În terapia sindromului diareic se utilizează verapamilul.

Verapamilul are acțiune directă pe musculatura netedă, inhibând intrarea calciului în celulă, cu efect asupra motilității, interferează cu eliberarea neurotransmițătorilor din terminațiile nervoase și cu transportul activ al ionilor de către enterocit. Se indică în diareile secretorii severe, inclusiv în VIP-om, la pacienții fără afecțiuni cardiovasculare semnificative. Efectele adverse sunt cele cardiovasculare. Dozajul este de 3x80 mg/zi, asociat eventual cu imodium sau clonidină (84,87).

Antagoniștii complexului calciu-calmodulină sunt reprezentați de clorpromazină și trifluoroperazină. Mecanismul de acțiune este antisecretor, prin inhibarea complexului calciu-calmodulină și prin efect de stabilizare a membranei (88). Clorpromazina se indică în holeră (1-4 mg/kg/zi), iar trifluoroperazina predominant în VIP-om (2-4 mg/zi, crescând progresiv dozele în decurs de o săptămână până la 30 mg/zi). Efectele adverse sunt reprezentate de retinopatie, sindrom extrapiramidal, modificări hematologice, modificarea testelor funcționale hepatice.

În ultimii ani s-a introdus un nou inhibitor de calmodulină, zaldarid-maleat, cu proprietăți antisecretorii și fără efect asupra motilității, eficient într-o serie de boli diareice, inclusiv în tratamentul diareei călătorilor și shigelloză (dozaj 4x20 mg/zi) (89).

Antiinflamatoriile nesteroidice

Inhibă secreția de apă și electroliți prin acțiunea asupra ciclo- și lipooxigenazei și, implicit, asupra sintezei de prostaglandine și leucotriene. Indometacinul în doze de 3 ori 25-50 mg este indicat în diareea din adenomul vilos, enterita de iradiere, carcinomul medular al tiroidei, enteropatia din SIDA, iar acidul 5-aminosalicilic în bolile inflamatorii intestinale: colita ulceroasă și boala Crohn. Efectele adverse sunt cele ale antiinflamatoriilor nesteroidice.

Glucocorticoizii

Inhibă fosfolipaza A_2 și perturbă metabolismul acidului arahidonic pe calea ciclo- și lipooxigenazei, are acțiune directă proabsorbtivă asupra mucoasei intestinale și exercită și alte acțiuni legate de efectul antiinflamator (90).

Indicația principală este în bolile inflamatorii intestinale și în VIP-om. Efectele adverse sunt cele legate de corticoterapia prelungită.

Somatostatina

Somatostatina și analogul sintetic cu acțiune prelungită – octreotid – inhibă eliberarea substanțelor secretagoge din tumorile secretante (VIP-om, tumori carcinoide); poate inhiba creșterea tumorală: contracarează acțiunea secretagogilor, inhibând adenil-ciclaza și scăzând concentrația cAMP; inhibă secreția mediată de calciu; inhibă secreția gastrică și pancreatico-biliară; prelungește timpul de tranzit (84).

Se indică în VIP-om, sindrom carcinoid, diarei masive după ileostomie, sindromul intestinului scurt, diareea diabetică, amiloidoză intestinală, diaree secretorie idiopatică, diaree după chimioterapia antineoplazică, infecții cu *Cryptosporidium* din SIDA. Efectele adverse sunt reprezentate de steatoree, scăderea toleranței la glucoză și posibil litiază biliară, în utilizarea îndelungată. Administrarea în bolus produce somnolență, vărsături, dureri abdominale. Dozajul uzual este de 2-3 x 50-100 g/zi în administrare subcutanată, dar dozele se adaptează în funcție de răspunsul terapeutic (84,91).

Carbonatul de litiu

Inhibă sinteza mediată de receptor a cAMP, scade secreția și promovează absorbția de apă și electroliți. Efectele adverse sunt cardiovasculare, neuromusculare și asupra sistemului nervos central. Rezultate favorabile s-au obținut în tratamentul VIP-omului, ca și în cel al diareei secretorii idiopatice. Se utilizează în doze de 2x300 mg/zi (73,84,92).

Preparate de bismut

Se comercializează sub două forme, bismut subnitric (Denol) sau bismut subsalicilat (Pepto-Bismol). Bismutul subsalicilat are o dublă acțiune: antisecretoare (dependentă de componentul salicilat) și antimicrobiană (dependentă de componenta bismutică), inhibând creșterea unui mare număr de germeni: *E. coli, Salmonelle, Shigelle, Campylobacter, Bacteroides,* dar și replicarea virusurilor cu tropism enteral (84).

Rezultate bune s-au obținut în tratamentul diareei călătorilor, dar și în alte afecțiuni diareice nespecifice, utilizând doze de 1-2 g/zi, timp de cinci zile.

Efectele adverse sunt legate de componenta de salicilat (efecte adverse gastrointestinale, în principal hemoragia digestivă superioară), dar și de cea bismutică: encefalopatie bismutică, la doze mari administrate timp îndelungat (93).

Măsuri terapeutice în curs de evaluare

Se propune utilizarea de imunoglobulină A orală pentru tratamentul colitei produse de *C. difficile,* în formele recurente sau refractare, la copil. În același scop se folosește drojdia *Saccharomyces boulardii,* care produce o protează ce scade legarea toxinei A de enterocit.

Experimental, s-a evidențiat efectul protector față de infecțiile cu *Rotavirus* a porțiunii neimunoglobulinice a mucinei din laptele de mamă, reprezentată de o glicoproteină, asociată mucinei (lactaderina), care se leagă specific de virus și îi inhibă replicarea (95).

Se studiază eficiența blocanților canalelor de clor în tratamentul diareilor secretorii.

Capacitatea agentului antifungic clotrimazol de a inhiba secreția de clor pe modele experimentale, în culturi de celule intestinale, poate fi speculată pentru tratamentul diferitelor diarei secretorii (75).

Medicația mucoprotectoare topică

Apelează la preparate de caolin (caolin-pectină), săruri de aluminiu (Alucol, Bedelix), săruri de bariu (Gelobarin).

Agenți formatori ai scaunului

Utilizarea lor se bazează pe capacitatea hidrofilă a fibrelor alimentare, ca și pe proprietățile lor fizico-chimice de a favoriza adsorbția unor produși de metabolism bacterian. Preparatele conțin mucilagii de *psylium, ispaghula,* pectine sau compuși sintetici: metilceluloză sau carboximetilceluloză (41,84).

Mijloace terapeutice particulare

Colestiramina este indicată în diareea refractară prin malabsorbția congenitală a acizilor biliari, diareea colereică după rezecțiile ileale, postvagotomie, diareea postcolecistectomie, enterocolita pseudomembranoasă produsă de *C. difficile,* în asociere cu metronidazolul. Antiserotoninicele: methysergid și ketanserina se indică în sindromul carcinoid. Diareea din sindromul Zollinger-Ellison beneficiază de administrare de blocanți ai receptorilor H_2 sau inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol). În diareea steatoreică, mediată de acizii grași cu lanț lung hidroxilați, se restrânge aportul lipidic și se utilizează trigliceride cu lanț mediu.

Profilaxie

Pentru diareile neinfecțioase, vizează excluderea factorilor cauzali care pot determina o diaree osmotică sau secretorie pasageră.

Profilaxia diareilor infecțioase se adresează surselor de infecție (purtători umani, rezervor animal) și vizează întreruperea căilor de transmisie, prin adoptarea unor norme riguroase de igienă personală și alimentară.

În diareea călătorilor profilaxia are un rol esențial și cuprinde, în primul rând, instrucțiuni asupra comportamentului alimentar. Profilaxia medicamentoasă apelează la chimioterapice (bismut subsalicilat 2g/24h, trimetoprim-sulfametoxazol 2x1 tb/zi) sau antibiotice (doxiciclină 100 mg/zi). Deși profilaxia medicamentoasă conferă o protecție de 70-90%, ca nu se recomandă la toți subiecții care călătoresc în zonele de risc din două motive: respectarea normelor de igienă scade în mod considerabil riscul și, odată boala instalată, tratamentul de 3-5 zile realizează un control prompt, fără riscurile efectelor secundare, date de profilaxia aplicată fără discernământ.

Protecția masei receptoare pune problema, în curs de rezolvare, a realizării unei imunități prin vaccinuri, cu deziderатul obținerii unor vaccinuri orale polivalente.

Bibliografie

1. Haubrich WS. Diarrhea and constipation. In: Bockus HL ed. *Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders Comp 1976; vol 2: 918-936.

2. Eastwood MA, Mitchell WD. Physical properties of fiber. A biological evaluation. In: Spiller GA, Amen RJ eds.

Fiber in human nutrition. New York: Plenum Press 1956; 109-121.

3. Spiller RC. Impact of dietary fiber on absorption from the small intestine. Current Opinion Gastroenterol 1999; 15: 100-102.

4. Phillips SF. Diarrhea: a current view of the pathophysiology. Gastroenterology 1972; 63: 495-518.

5. Debiongnie JH, Phillips SF. Capacity of the human colon to absorb fluid. Gastroenterology 1978; 74: 698-708.

6. Turnheim K. Intestinal permeation of water. In: Csaky TZ ed. *Pharmacology of intestinal permeation.* Berlin: Springer-Verlag 1984; 381-463.

7. Bond JH, Currier BE, Buchwald H et al. Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate. Gastroenterology 1980; 74: 444-448.

8. Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylen glychol and lactulose. J. Clin Pathol 1989; 84: 1056-1062.

9. Basilico G, Phillips SF. Colonic salvage in health and disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 777-782.

10. Powel DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott Comp 1999, vol I: 858-909.

11. Eydelloth RS, Vanderfecth SL, Sheridan JF et al. Kinetics of viral replication and local and systemic immune response in experimental rotavirus infection. J Virol 1984; 50: 947-950.

12. Caspary WF. Diarrhea associated with carbohydrate malabsorption. Clin Gastroenterol, 1986; 51: 631-655.

13. Cohn JA. Protein kinase C mediates chollinergically-regulated protein phosphorilation in Cl-secreting epithelium. Am J Physiol 1990; 258: C 277-293.

14. Cohen ME, Wesolek J, Mc Cullen J et al. Carbachol and elevated Ca^{2+} induced translocation of functionally active protein kinase C to the brush border of rabitt ileal Na^+ absorbing cell. J Clin Invest 1991; 88: 855-863.

15. Cohen ME, Reinlis L, Watson AJM et al. Rabitt ileal villous cell brush border is regulated by a brush border membrane protein. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 8990-8994.

16. Rao MC. Molecullar mechanisms of bacterial toxins. In: Farthing MJC, Keusch GT eds. *Enteric infections.* London: Chapmann-Hall 1989; 87-104.

17. Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrhoeal disease. N Engl J Med 1989; 321: 879-883.

18. Watson A. The cellular basis of diarrhoea. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 765-773.

19. Cho J, Chang EB. Secretory diarrhea. In: Bayless TM ed. *Current therapy in gastroenterology and liver disease.* 4th ed. St. Louis: Mosby Year Book 1994; 354-358.

20. Racusen LC, Binder HJ. Ricinoleic acid stimulation of active anion secretion in colonic mucosa of the rat. J Clin Invest 1979; 63: 743-749.

21. Nathan CD. Secretory products and macrophages. J Clin Invest 1987; 79: 319-326.

22. Berschneider HM, Powell PW. Fibroblasts modulate intestinal secretory responses to inflammatory mediators. J Clin Invest 1992; 89: 484-489.

23. Dubbins J W, Laurenson JP, Forrest JM. Adenosine and adenosine analogues stimulated adenosine cyclic 3'5'-monophosphate-dependent chloride secretion in the mamalian ileum. J Clin Invest 1984; 74: 929-935.

24. Zimmerman TW, Binder HJ. Serotonin-induced alteration of colonic electrolyte transport in the rat. Gastroenterology 1984; 86: 310-317.

25. Farthing MJG. Pathophysiology of infective diarrhea. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 796-807.

26. Blacklow MR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. N Engl J Med 1991; 325: 252-264.

27. Farthing MJG. Infectious diarrhea. In: Jörnerot G, Lenard-Jones J, Truelove S (eds). *Inflammatory bowel disease.* Malmö: Corona AB and Astra 1992; 171-196.

28. Robinson PK, Gianella RA, Taylor MB. Infectious diarrhea. In: Taylor MB et al. eds. *Gastrointestinal emergencies*. Baltimore: Williams-Wilkins Comp 1997; 649-675.

29. Ljungh A. Bacterial infections of the small intestine and colon. Current Opinion Gastroenterol 1999; 15: 43-52.

30. Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS. Diarrhea. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease – pathophysiology, diagnosis and management.* WB Saunders Comp 1989; 290-316.

31. Miner PB Jr. The role of mast cells in clinical gastrointestinal disease with specific reference to systemic mastocytosis. J Invest Dermatol 1991; 96: 40S-44S.

32. Dumitrașcu D, Grigorescu M. Diareea cronică. Diagnostic și tratament. Ed. Med, București 1993.

33. Grigorescu M, Dumitrașcu D, Mihai L et al. Morphofunctional intestinal changes in „motor diarrhea". Clujul Med 1990; LXIII: 121-130.

34. Isaacs PET, Kim YS. The contaminated small bowel syndrome. Am J Med 1979; 67: 1049-1057.

35. Voiculescu M. Bolile infecțioase. Ed Med, București 1990; 461-470.

36. Jones LV, Rodrigues RS. Bacterial-induced diarrhea. Drugs 1988; 36 (suppl 4): 6-17.

37. Owens ML, Wilson SE, Saltman R et al. Gastrointestinal complications after transplantation. Arch Surg 1976; 111: 467-471.

38. Ely P, Dunitz J, Rogoheske J et al. Use of somatostatin analogue, octreotide acetate in the management of acute gastrointestinal graft-versus host disease. Am J Med 1991; 90: 707-710.

39. Park SI, Gianella RA. Approach to the adult patient with acute diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 483-497.

40. Talal AH, Murray JA. Acute and chronic diarrhea. Postgrad Med 1994; 96: 30-46.

41. Ammon HV. Diarrhea. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk EJ eds. *Bockus Gastroenterology*. 5th ed. Philadephia: WB Saunders Comp 1995; 87-101.

42. Owens FJ. The clinical approach to the evaluation of diarrhea. Primary Care 1981; 8: 285-307.

43. Connon JJ, Jeejeebhoy KN. General approach to acute and chronic diarrhea. In: Jeejeebhoy KN ed. *Gastrointestinal disease – Focus on clinical diagnosis.* New York: Med Exam Publ Co 1985; 264-269.

44. Wilson KT, Musch MW, Chang EB. Diarrhea in inflammatory bowel disease: pathogenesis and treatment. In: Mac Dermott R, Stenson W eds. *Inflammatory bowel disease*. New York: Elsevier Science Publ Co 1992; 273-299.

45. Harris JC, DuPont HL, Hornick KB. Fecal leucocytes in diarrheal ilness. Ann Intern Med 1972; 76: 697-703.

46. Thorne GM. Diagnostic tests in gastrointestinal infections. Current Opinion Gastroenterol 1994; 10: 112-118.

47. Fairchild PG, Blacklow NR. Viral diarrhea. Infect Dis Clin North Am 1988; 2: 677-684.

48. Meng G, Smith PD. Gastrointestinal infections in the immunocompromised. Current Opinion Gastroenterol 1999; 15: 85-89.

49. Fine KD. Diarrhea. In: Feldman M, Scharschmidt BE, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and liver disease.* WB Saunders Comp 1999, CD.

50. Krejs GJ. Les diarrhées sécrétoires. Triangle 1989; XXIX: 95-101.

51. Caprilli R, Latella G, Viscido A. Chronic diarrhea. In: Corrozziani (ed). *Approach to the patients with gastrointestinal disorders.* Milano: Messaggi 1999; 295-302.

52. Andremont A, André P. Orientation diagnostique et traitement spécifique des diarrhées aigües bactériennes (en dehors du choléra et des salmonelloses). Rev Prat 1982; 32: 143-1050.

53. Soergel KH. Evaluation of chronic diarrhea. Prac Gastroenterol 1992; 16: 25-38.

54. Petty E M. Gastrointestinal manifestations of specific genetic disorders. In: Yamada T et al (eds). *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott – Williams Wilkins 1999; 2460-2503.

55. Saslow SB, Camilleri M. Diabetic diarrhea. Sem Gastrointest Dis 1995; 6: 187-193.

56. Piche T, Hébuterne X. Les diarrhées du diabétique. Hepato-Gastro 1998; 4: 259-266.

57. Dunn JM, Farndon JR. Medullary thyroid carcinoma Br J Surg 1993; 80: 6-11.

58. Fromm H, Malavolti M. Bile acid-induced diarrhea. Clinics Gastroenterol 1986; 15: 567-582.

59. Heubi JE. Bile acid - induced diarrhea. In: Lebenthal E, Duffey M eds. *Textbook of secretory diarrhea.* New York: Raven Press 1990; 181.

60. Dharmsathaphorn K, Huott PA, Vongkovit P et al. Clor secretion induced by bile salts. A study of the mechanisms of action on a cultured colonic epithelial cell line. J Clin Invest 1989; 84: 945-952.

61. Potter GD. Bile acid diarrhea. Dig Dis 1998; 16: 118-124.

62. Hofmann AF, Opley JR. Role of bile acid malabsorption in the pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. Gastroenterology 1972; 62: 918-934.

63. Jankovič G, Milutinovič S. Spectrum of bile acid malabsorption: new entities: primary ileal villous atrophy and primary bile-acid malabsorption. Rom J Gastroenterol 2000; 9: 37-42.

64. Marteau P, Lavergne-Slove A, Lemman M et al. Primary villous atrophy is often associated with microscopic colitis. Gut 1997; 41: 561-564.

65. Thaysen EH. Idiopathic bile acid diarrhea reconsidered. Scand J Gastroenterol 1985; 20: 453-456.

66. Oelkers P, Kirby LC, Heubi JC, Dawson PA. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transport gene (SLC 10 A2). J Clin Invest 1997; 99: 1880-1887.

67. Steffen R. Epidemiology of travelers' diarrhea. Scand J Gastroenterol 1983; 18 (suppl 84): 5-17.

68. Wanke CA. Small intestinal infections. Current Opinion Gastroenterol 1994; 10: 59-65.

69. Ingram CW, Wilson KH. Bacterial diarrhea. In: Rustgi VK ed. *Gastrointestinal infections in the tropics*. Basel: Karger 1990; 206-223.

70. Vilardell F. Travelers' diarrhea. Current Concepts Gastroenterol 1979; 4: 19-21.

71. Sack RB. Travelers' diarrhea. Microbiologic bases for prevention and treatment. Rev Infect Dis 1990; 12 (suppl 1): S59-63.

72. Chak A, Banwell JG. Travelers' diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 549-561.

73. Dharmsathaphorn K. Secretory diarrhea. In: Bayless TM ed. *Current therapy in gastroenterology and liver disease.* Toronto: BC Decker Inc 1986; 244-248.

74. Banerjee S, LaMont TJ. Treatment of gastrointestinal infections. Gastroenterology 2000;118: S48-S67.

75. Murphy GS, Echeverria P. Treatment of gastrointestinal infections. Current Opinion Gastroenterol 1999; 15: 90-24.

76. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ et al. Rifaximin: A non absorbable antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. Digestion 1998; 59: 708-714.

77. Malamud A, Wilson KT. Treatment of gastrointestinal infections. Current Opinion Gastroenterol 2000; 16: 51-55.

78. Gaginella TS. Neurohormonal receptor pharmacology of intestinal secretion. In: Lebenthal E, Dufey M eds. *Textbook of secretory diarrhea*. New York: Raven Press 1990; 163-178.

79. Fodor O, Dumitrașcu D. Enterocolita cronică. Ed Med, București 1971; 209-242.

80. Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. Current Opinion Gastroenterology 2000; 16: 113-120.

81. Manora L, Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1985; 25: 249-273.

82. Burks TF. Mechanisms of antidiarrheal therapy. In: Lebenthal E, Dufey M eds. *Textbook of secretory diarrhea*. New York: Raven Press 1990; 409-419.

83. Murphy GS, Bodhilta L, Echeverria P et al. Ciprofloxacin and loperamid in the treatment of bacillary dysentery. Ann Intern Med 1993; 118: 8582-8586.

84. Fedorak RN. Antidiarrheal therapy. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW eds. *Gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ 1997; 175-196.

85. Roge J, Baumr P, Berard H et al. The enkephalinase inhibitor acetorphan in acute diarrhea: a double-blind controlled clinical trial versus loperamide. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 352-354.

86. Schiller LR, Santa Ana CA, Marawski SG, Fordtran JS. Studies of the antidiarrheal action of clonidine: effects on motility and intestinal absorption. Gastroenterology 1985; 89: 982-988.

87. Donowitz M, Levin S, Powers G et al. Ca_2^+ channel blockers stimulate ileal and colonic water absorption. Gastroenterology 1985; 89: 858-866.

88. Smith PL, Field M. In vitro antisecretory effects of trifluoroperazine and other neuroleptics in rabbit small intestine. Gastroenterology 1980; 78: 1545-1553.

89. DuPont HL Ericsson CD, Mathewson JJ et al. Zaldaride maleate an intestinal calmodulin inhibitor in the therapy of traveler's diarrhea. Gastroenterology 1993; 104: 709-715.

90. Gaginella TS. Inhibition of eicosanoid-induced secretion. In: Lebethal E, Dufey M eds. *Textbook of secretory diarrhea New York*: Raven Press 1990: 395-408.

91. O'Donnell LJ, Farthing MJ. Therapeutic potential of a long somatostatin analogue in gastrointestinal disease. Gut 1989; 30: 1165-1174.

92. Owyang C. Treatment of chronic secretory diarrhea of unknown origin by lithium carbonate. Gastroenterology 1984; 87: 714-718.

93. Martin-Bouyer G, Falon G, Fuerbois H, Cargin C. Epidemiological studies of encephalopathies following bismuth administration per os: characteristics of intoxicated subjects – comparison with a control group. Clin Toxocol 1981; 18: 1277-1283.

94. Pothoulakis C, Kelli CP, Joshi MA et al. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. Gastroenterology 1993; 104: 1108-1115.

95. Newburg DS, Peterson JA, Ruiz Palacios GM et al. Role of human milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. Lancet 1998; 351: 1160-1164.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Mircea Grigorescu

Cadru nosologic

Termenul de *sindrom de malabsorbție* (Cross, 1953) definește prezența tulburărilor de utilizare digestivă a produșilor alimentari, având consecințe asupra economiei generale a organismului. Cu un conținut similar, se utilizează termenul de sindrom de malasimilație, definind incapacitatea tractului digestiv de a utiliza principiile nutritive. În dorința de a explicita mecanismele de producere ale sindromului, există în prezent tendința de a delimita, încă din enunț, cele două laturi ale procesului de utilizare digestivă care pot fi perturbate: *maldigestia,* care constă în tulburarea proceselor enzimo-digestive intraluminale sau parietale și *malabsorbția,* care constă în tulburarea mecanismelor de transport al produșilor finiți ai digestiei prin mucoasa intestinală și căile de transport limfatice și sangvine. Termenii de malnutriție sau denutriție de origine digestivă au o circulație restrânsă.

Patogeneză. Fiziopatologie

Digestia și absorbția sunt procese cu un înalt grad de integrare (1), care cuprind secvențial faza intraluminală, faza mucoasă și faza de transport. Procesul poate fi perturbat în mod izolat, la orice nivel, sau poate fi interferat în mod mai complex, interesând concomitent mai multe faze din secvențele menționate.

În realizarea sindromului malabsorbtiv se intrică mecanisme variate.

Maldigestia

Digestia este un proces complex care începe în cavitatea bucală și se termină sub acțiunea florei bacteriene la nivelul colonului, având ca finalitate transformarea alimentelor în principii nutritive direct absorbabile. În realizarea digestiei se disting două etape: digestia luminală, activitate la care participă secreția salivară, sucul gastric, secreția pancreatică, intestinală și biliară (a cărei desfășurare normală presupune integritatea morfofuncțională a tractului digestiv și glandelor anexe și păstrarea continuității tractului gastrointestinal) și digestia parietală sau de contact (dependentă de integritatea morfofuncțională a platoului striat enterocitar și de viteza de transport intestinal).

Organele tubului digestiv sunt supradimensionate din punct de vedere morfologic și funcțional, astfel încât perturbările procesului de digestie și absorbție sunt aparente numai când se depășesc posibilitățile de compensare. Insuficiența exocrină pancreatică este aparentă la o reducere cu peste 90% a capacității funcționale a organului. Rezecția jejunală extinsă este bine tolerată prin punerea în joc a unor modificări adaptative morfofuncționale complexe.

Maldigestia se produce prin mecanisme multiple:

- insuficiența de secreție propriu-zisă: aclorhidrie, boli pancreatice, carență dizaharidazică (2,3);
- deficit de stimulare a secreției enzimatice: aclorhidrie, scurtcircuitarea duodenului (4,5);
- modificarea coordonatelor optime de activitate enzimatică: scăderea pH-ului în sindromul Zollinger-Ellison, cu inactivarea lipazei, precipitarea acizilor biliari și formare micelară deficitară (6);

- lipsa unor factori de activare enzimatică: deficit de săruri biliare în hepatopatii, sindroame colestatice intra- și extrahepatice, utilizarea de medicamente care complexează sărurile biliare (7,8);
- asincronismul dintre prezența chimului alimentar și secrețiile enzimatice: stomacul operat Billroth II (9);
- accelerarea tranzitului intestinal: „maldigestie prin lipsă de timp" (10).

Malabsorbția

Tractul intestinal are valoare inegală în procesul de absorbție. Duodenul este aria cea mai activă în absorbția calciului și fierului, acidul folic este absorbit predominant la nivelul jejunului, iar aria ileală este indispensabilă pentru menținerea circulației enterohepatice și a homeostaziei acizilor biliari și pentru absorbția vitaminei B_{12} (11).

Enterocitul este o structură complexă cu activități metabolice multiple. Procesul absorbtiv se desfășoară în mai multe etape distincte: absorbția propriu-zisă (activă, pasivă sau facilitată), etapă care presupune pătrunderea produșilor finiți ai digestiei în enterocit, transformările metabolice intracelulare (reesterificarea acizilor grași, sinteza chilomicronilor, resinteza polipeptidelor și lipoproteinelor) și eliberarea produșilor de absorbție sau sinteză intracelulară în circulația limfatică sau sangvină.

Din punct de vedere fiziopatologic, tulburarea procesului absorbtiv se produce în două împrejurări: reducerea masei totale a celulelor epiteliale absorbtive sau perturbarea funcției enterocitare de transport (1).

Practic, interferarea procesului absorbtiv se poate realiza la orice nivel:

- absorbția propriu-zisă: reducerea suprafeței absorbtive prin rezecție, by-pass sau fistule, leziuni microscopice sau ultrastructurale ale mucoasei intestinale, contact scurt al chimului alimentar cu mucoasa (12,13,14);
- tulburarea metabolismului intracelular: abetalipoproteinemia, hipolipoproteinemia familială și boala retenției chilomicronilor (15,16,17) sau
- blocarea transportului intracelular și a procesului de eliberare în circulația sangvină sau limfatică (18,19).

Se disting *malabsorbții globale,* în boli care determină tulburări generalizate ale procesului absorbtiv, afectând mai multe principii alimentare (enteropatia glutenică) și *malabsorbții selective*, prin defecte absorbtive specifice (20). Malabsorbțiile specifice se întâlnesc în boli cu determinism genetic, care afectează un singur sistem de transport și pot viza aminoacizii, monozaharidele, vitaminele, electroliții, acizii biliari (cap. *Malabsorbții ereditare selective).*

Exsudația endointestinală

Procesul exsudativ, care este maxim pentru proteine, interesează și lipidele și electroliții, realizând „enteropatiile exsudative". O componentă exsudativă se întâlnește în numeroase enteropatii, dar exsudația endointestinală semnificativă se produce în circumstanțe bine definite:

- afecțiuni enterale cu leziuni distructive ale epiteliului intestinal: colita ulceroasă, boala Crohn;
- obstacol sau creșterea presiunii în circulația limfatică: insuficiență cardiacă dreaptă, pericardită constrictivă, boli cronice intestinale: boală Whipple, boala Crohn, tuberculoză intestinală, limfoame, mezenterite retractile;
- limfangiectazia intestinală (distrofia rețelei limfatice mezenterice), care realizează „enteropatia exsudativă primară" (21,22).

Popularea bacteriană intestinală

În condiții normale, intestinul subțire proximal este steril sau este sediul unei populări bacteriene cu o densitate mai mică de 10^4 - 10^5 germeni/ml, cu floră de tip oro-faringian, iar în coprocultură domină *E. coli* în aerobioză și *Bacteroides* în anaerobioză. Statusul bacteriologic normal este desemnat cu termenul de *eubioză.*

În condiții patologice, reunite sub termenul de *intestin subțire contaminat* (23), se produce o modificare a statusului bacteriologic al tractului digestiv, desemnată cu termenul de *disbioză,* care constă în popularea bacteriană a intestinului subțire proximal cu germeni nefiziologici, inclusiv anaerobi („floră de tip fecal"), tulburarea conținutului bacterian normal al florei fecale, prezența de bacterii facultativ patogene în coprocultură (24).

Flora bacteriană exercită multiple acțiuni patogenetice:

- asupra peretelui intestinal: modificări morfologice ale mucoasei jejuno-ileale, până la atrofie vilozitară, alterații ale platoului striat enterocitar sub acțiunea elastazelor și proteazelor bacteriene și degradarea mucusului intestinal sub acțiunea glicozidazelor microbiene;
- tulburarea utilizării lipidice: prin deconjugarea sărurilor biliare (cu scăderea concentrației acestor compuși sub concentrația micelară critică, cu producerea steatoreei prin deficit de formare micelară) și inhibiția reesterificării enterocitare a acizilor grași de către acizii biliari liberi;
- malabsorbția hidraților de carbon: prin consumul competitiv al hidraților de carbon de către flora bacteriană intestinală și disfuncția mucoasei intestinale (modificarea bordurii striate sub acțiunea elastazelor și proteazelor bacteriene, cu scăderea concentrației dizaharidazelor);
- malabsorbția aminoacizilor și proteinelor: metabolizare bacteriană a proteinelor, componentă de enteropatie exsudativă prin alterări structurale ale mucoasei intestinale, scăderea transportului enterocitar al aminoacizilor și oligopeptidelor datorită leziunilor enterocitare;
- malabsorbția vitaminei B_{12}, cu anemie macrocitară și măduvă megaloblastică, prin consum competitiv de către flora bacteriană intestinală;
- tulburarea metabolismului apei și electroliților, datorită unui sindrom diareic cu condiționări multiple, cu componentă osmotică și secretorie (25,26,27,28,29,30).

Tulburările metabolice generale

Privesc metabolismul proteic și sintezele hormonale și se produc în sindroamele malabsorbtive severe.

Carența de aport alimentar

Reprezintă o verigă agravantă în realizarea deficitului nutrițional și vizează ația calorică, vitaminică și principiile cu mare valoare biologică. Realizează malnutriția proteino-calorică, prin mecanisme variate: carență, inapetență, intoleranță, restricții voluntare sau impuse.

Clasificarea sindroamelor malabsorbtive

Se preferă o clasificare pe criterii patogenetice, care permite o mai ușoară orientare în selectarea mijloacelor de diagnostic (18,24) (fig. 1).

Sindroame de malabsorbție prin tulburări de digestie intraluminală și parietală

Condiții asociate cu perturbarea procesului de lipoliză

- Rezecții gastrice
  - tranzit rapid
  - tulburări de mixică, asincronism (Billroth II)
- Modificarea pH-ului duodenal și jejunal
  - sindrom Zollinger-Ellison
- Scăderea eliberării de hormoni duodenali
  - leziuni severe ale mucoasei intestinale (enteropatie glutenică, enterită regională)
- Insuficiență pancreatică exocrină
  - deficite enzimatice pancreatice izolate (lipază, colipază)
  - fibroză chistică
  - pancreatită cronică
  - rezecție pancreatică
  - cancer pancreatic
- Scăderea concentrației intraluminale a acizilor biliari

Condiții asociate cu deficitul de formare micelară

- Scăderea sintezei hepatice a sărurilor biliare
  - boli hepatice parenchimatoase severe

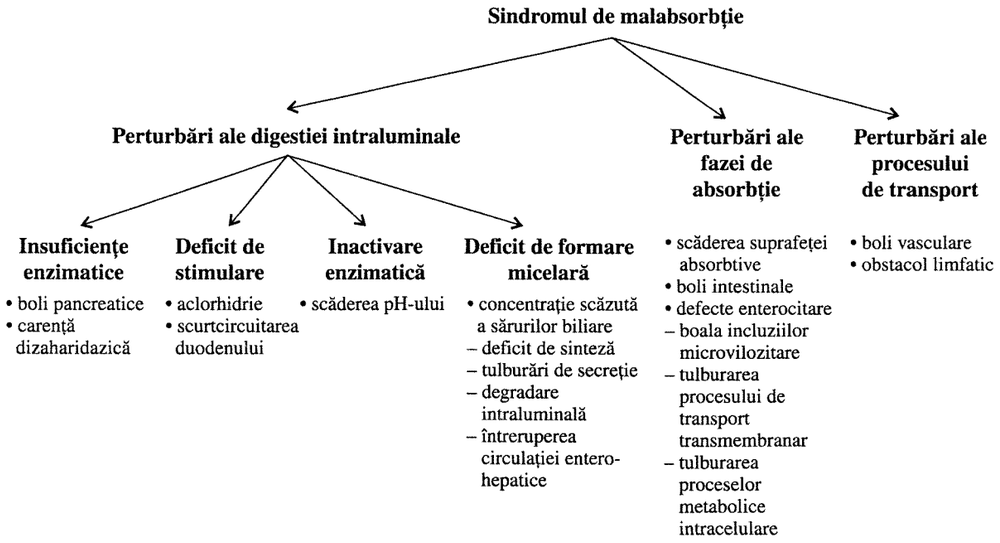


Fig. 1. Cauzele sindromului de malabsorbție.

- Scăderea aportului de săruri biliare în lumenul intestinal
  - colestază intra- și extrahepatică
  - fistule biliare (colecisto-colonică)
- Scăderea concentrației sărurilor biliare sub concentrația micelară critică
  - scăderea pH-ului intestinal (sindrom Zollinger-Ellison)
  - deconjugarea sărurilor biliare (sindromul intestinului subțire contaminat)
  - precipitarea sau sechestrarea sărurilor biliare (neomicină, colestiramină, săruri de aluminiu și magneziu)
  - întreruperea circulației entero-hepatice a acizilor biliari
  - afecțiuni ileale (boală Crohn, ileită de iradiere)
  - by-pass ileal
  - rezecție ileală

Condiții asociate cu tulburări de digestie proteică și a hidraților de carbon

- Cauze gastrogene
  - aclorhidrie
  - stomac operat Billroth II
- Cauze pancreatogene
  - deficite enzimatice izolate (amilază, tripsinogen)
  - boli pancreatice cu insuficiență exocrină
- Cauze intestinale
  - deficitul congenital de enterokinază
  - carență dizaharidazică primară sau secundară
  - tranzit rapid („maldigestie prin lipsă de timp")

Sindroame de malabsorbție prin tulburări de absorbție

Malabsorbții ereditare selective

Malabsorbții ereditare globale: boala incluziilor microvilozitare

Excluderea de suprafață intestinală: rezecții, by-pass, fistule

Boli prin mecanism de hipersensibilizare sau imunologic:

- enteropatie glutenică
- boală Crohn
- gastroenterită eozinofilică
- enteropatie alergică
- mastocitoză sistemică

Boli intestinale în care factorul bacterian este preponderent

- sindromul intestinului subțire contaminat
- boală Whipple
- tuberculoză intestinală
- sprue tropical

Parazitoze

- *Giardia lamblia*
- *Strongyloides stercoralis*
- *Cryptosporidium*
- *Isospora belli*

Deficite imune congenitale sau câștigate

Boli inflamatoare sau infiltrative

- enteropatie de iradiere
- amiloidoză

Obstacol în drenajul limfatic al intestinului și exsudație intestinală

- boală Crohn, boală Whipple, tuberculoză intestinală, limfoame, limfangiectazie intestinală, carcinom metastatic, carcinoid metastatic, mezenterită retractilă, fibroză retroperitoneală.

Sindroame de malabsorbție în afecțiuni extradigestive

Boli cardiovasculare generatoare de stază (pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă predominant dreaptă) sau de ischemie (vasculite, ateromatoză mezenterică).

Colagenoze

- sclerodermie
- sindrom Sjögren
- lupus eritematos sistemic

Boli endocrine

- hipertiroidism
- insuficiență corticosuprarenală

Boli metabolice

- diabet zaharat cu neuropatie autonomă

Stări carențiale

- distrofii de aport, carențe vitaminice complexe, Kwashiorkor.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale sindromului malabsorbtiv pot fi expresia bolii de bază, a deficitelor nutriționale sau o combinație a celor două (31).

Modul de prezentare poate fi cel al unei malabsorbții patente, consecință a unei boli severe și de durată, a unei malabsorbții subclinice sau, în cazuri rare, malabsorbția este evidențiată numai prin explorări orientate, într-un anumit context clinic (32).

Istoricul bolii poate fi adesea relevant. Un istoric din copilărie, cu scaune steatoreice și deficit de creștere staturo-ponderală orientează diagnosticul spre o enteropatie glutenică. O agregare familială face posibilă o malabsorbție selectivă sau prezența unei boli Crohn. Intervențiile chirurgicale în antecedente orientează diagnosticul spre o patologie malabsorbtivă în cadrul unui stomac operat, o posibilă existență a unui sindrom al intestinului subțire contaminat sau chiar a unei enteropatii glutenice relevate de o intervenție chirurgicală: rezecție gastrică, vagotomie, apendicectomie.

Istoricul trebuie să consemneze consumul de alcool (ritm de consum, cantitate) și, în mod deosebit, utilizarea unor medicamente care pot induce sindroame malabsorbtive.

Trebuie consemnate, de asemenea, călătoriile în ariile geografice susceptibile să producă o diaree a călătorilor, care poate lua uneori o alură evolutivă prelungită și poate să inducă manifestări malabsorbtive, ca și o rezidență de durată în arii tropicale, cu posibilitatea existenței unei malabsorbții în cadrul unui sprue tropical.

Manifestările clinice pot fi intestinale sau extraintestinale.

Manifestările intestinale sunt expresia bolii de bază în cadrul căreia apare sindromul malabsorbtiv. Manifestarea dominantă este diareea. Aceasta este de tip cronic, cel mai adesea de tip secretor, cu orar diurn și nocturn, scaune voluminoase și frecvente, uneori cu aspect tipic steatoreic. Deși cele mai multe sindroame malabsorbtive evoluează cu diaree, totuși nu este un simptom obligatoriu. Între sindromul diareic și cel malabsorbtiv nu există o suprapunere, o serie de sindroame malabsorbtive (unele malabsorbții ereditare selective) evoluând fără sindrom diareic.

Se adaugă numeroase alte simptome dispeptice nespecifice: inapetență, până la anorexie sau dimpotrivă hiperfagie, greață, uneori vărsături, meteorism, borborisme, flatulență.

Deși se notează frecvent existența unui disconfort abdominal, durerea nu este un simptom major. Prezența durerii și configurația ei pot fi sugestive pentru anumite cauze ale malabsorbției: crize subocluzive König (boală Crohn, tumori intestinale, bride), durere de tip pancreatic (pancreatită cronică, cancer pancreatic), durere de tip vascular (insuficiență vasculară mezenterică).

Manifestările extraintestinale sunt cel mai frecvent expresia deficiențelor nutriționale, realizând sindromul carențial. Cea mai obișnuită constatare este *deficitul ponderal*, de la pierderea moderată în greutate la emaciere sau caşexie. Se asociază astenia, reducerea capacității de efort, depresie psihică, hipotensiune arterială cu sindrom ortostatic.

Semnele de carență vitaminică sunt frecvente și interesează în principal vitaminele din grupul B: B_1 (nevrită de tip beri-beri), B_2 asociată cu niacină, folat și fier (glosită, stomatită, cheilozis), B_6 asociată cu deficitul de fier, folat (anemie), B_{12} (anemie macrocitară, megaloblastică), deficit complex de vitamine B și PP (pelagra gastrogenă sau enterogenă) (33).

În afecțiunile care evoluează cu steatoree se asociază carența de vitamine liposolubile: vitamina D (osteomalacie), K (sindrom hemoragipar, corectabil prin administrarea parenterală de vitamină K), A (hiperkeratoză foliculară, hemeralopie, xeroftalmie) (11,34).

Manifestările hematologice sunt variate. Anemia este adesea prezentă și poate fi feriprivă (microcitară) sau macrocitară, cu sau fără megaloblastoză medulară, prin deficit de vitamină B_{12} și/sau acid folic. Frecvent, factorii patogenetici se asociază și determină apariția anemiei pluricarențiale cu tablou hematologic di- sau trimorf (13,35). Semnele de hiposplenism constau în prezența de corpusculi Howell-Jolly, eritrocite în țintă, trombocite gigante și creșterea numărului de trombocite și sunt prezente în enteropatia glutenică (36).

Tulburările hidrominerale pot însoți diareea sau pot apărea și în absența ei: hipocalcemie și hipomagneziemie (cu manifestări de spasmofilie sau tetanie), hipopotasemie, hiponatremie. Deficitul de fier determină anemia feriprivă, cel de zinc apariția acrodermatitei, ageuziei, întârzierea vindecării plăgilor. În sindroamele diareice exprimate se întâlnesc semne de deshidratare și pot surveni modificări ale echilibrului acido-bazic (acidoză metabolică).

Hipoproteinemiile severe se traduc pe plan clinic prin edeme carențiale sau colecții lichidiene pleurale sau peritoneale.

Unele manifestări extraintestinale pot fi sugestive pentru un spectru restrâns de boli: ulcere recurente ale mucoasei bucale (boală Crohn, enteropatie glutenică, boală Behçet), febră (boală Crohn, tuberculoză intestinală, boală Whipple, limfoame intestinale), artralgii cu sau fără artrită (boală Crohn, boală Whipple, posibil enteropatie glutenică), limfadenopatie (limfoame, boală Whipple), neuropatie (diabet zaharat, amiloidoză), eritem cutanat (mastocitoză, glucagonom), hiperpigmentare (boală Whipple, enteropatie glutenică), leziuni specifice cutanate (dermatită herpetiformă, eritem nodos), fenomen Raynaud (sclerodermie), leziuni oculare (conjunctivită și episclerită în boala Crohn), concomitența afectării digestive și a aparatului respirator (fibroză chistică). Prezența unor manifestări cerebrale poate fi sugestivă pentru o enteropatie glutenică (crize epileptiforme) sau boală Whipple (afectare cerebrală, hipotalamică, mezencefalică, cerebeloasă).

Malabsorbțiile exprimate și de durată conduc la *deficiențe hormonale* prin carență de substrat proteic: insuficiență hipofizară, tulburări de creștere (nanism, infantilism), hipogonadism, insuficiență corticosuprarenală.

Diagnostic

Diagnosticul sindromului de malabsorbție parcurge trei etape: recunoașterea sindromului malabsorbtiv, precizarea verigilor patogenetice incriminate și recunoașterea bolii de bază.

Sindromul malabsorbtiv se recunoaște prin asocierea sindromului carențial cu cel coprologic.

Sindromul coprologic nu este obligatoriu, fiind absent în unele malabsorbții selective. Tabloul coprologic este condiționat în principal de trei factori: compoziția alimentară, insuficiențele digestive superioare și viteza de transport al chimului alimentar. Adesea sindromul de malabsorbție evoluează cu sindrom diareic, cu aspect steatoreic.

Pentru precizarea verigilor patogenetice incriminate și recunoașterea bolii de bază sunt necesare explorările diagnostice (tabelul I).

Pentru diagnosticul unui sindrom de malabsorbție nu sunt necesare toate explorările menționate. Examenul coprologic este obligatoriu și cuprinde precizarea aspectului macroscopic, determinarea greutății materiilor fecale/24 h, evaluarea digestiei, testul Sudan, precizarea prezenței leucocitelor și/sau a sângelui.

Ca un prim test orientativ se indică efectuarea unei explorări hematologice, care poate evidenția anemia, tipul său morfologic și caracterul regenerativ (reticulocitoza) și poate să deceleze prezența unui hiposplenism, în cadrul unei atrofii splenice. Hipersegmentarea PMN și prezența metamielocitelor gigante pun problema unui deficit de factori de maturație. Prezența acantocitelor orientează diagnosticul spre abetalipoproteinemie.

Determinarea concentrației acidului folic și a vitaminei B_{12} este rareori accesibilă în laboratoarele uzuale. Creșterea concentrației acidului folic în contextul unui sindrom malabsorbtiv pune problema unui sindrom al intestinului subțire contaminat.

Se practică în mod curent determinarea indicilor orientativi pentru malabsorbție: albuminemia, timpul de protrombină, sideremia, și a concentrației electroliților serici.

Unele explorări funcționale au rol în localizarea procesului malabsorbtiv: nivelul scăzut al acidului folic indică o disfuncție absorbtivă jejunală, cel al vitaminei B_{12}, o disfuncție ileală, în timp ce sideropenia, în condițiile excluderii unei pierderi de sânge sau a unui deficit de aport, este un indicator al perturbării procesului absorbtiv, localizat la nivelul duodenului (37).

În condițiile existenței unui laborator performant, poate fi utilă efectuarea anticorpilor antiendomisiali ca test screening pentru enteropatia glutenică.

În fața unui sindrom malabsorbtiv cu diaree, slăbire și febră, mai ales în prezența limfocitopeniei, se va efectua testul HIV și numărarea limfocitelor periferice CD_4^+.

O determinare combinată a testului absorbției d-xilozei și a steatoreei chimice orientează investigațiile ulterioare spre o afecțiune pancreatică (steatoree izolată) sau spre o afecțiune intestinală (modificarea ambelor teste), direcționând explorările ulterioare pentru identificarea bolii (1,11,37,38).

Examenul radiologic al tractului gastrointestinal evidențiază modificări structurale (anomalii de dezvoltare, chirurgie gastrică, fistule, by-pass) sau sugerează existența unui sindrom malabsorbtiv prin modificări nespecifice.

Tabelul I

Explorări morfofuncționale în sindromul malabsorbtiv

Explorări funcționale digestive
– explorări funcționale gastrice
– explorări funcționale intestinale
– explorări funcționale pancreatice și hepato-biliare
Explorări bacteriologice, virusologice, parazitologice și micologice
Explorări endoscopice
Examenul morfologic al mucoasei intestinale
Examenul radiologic al tractului gastrointestinal
Explorarea motilității intestinale
Explorări biologice
– sindromul carențial
– statusul imunitar umoral și celular
– mecanisme autoimune
Bilanț genetic

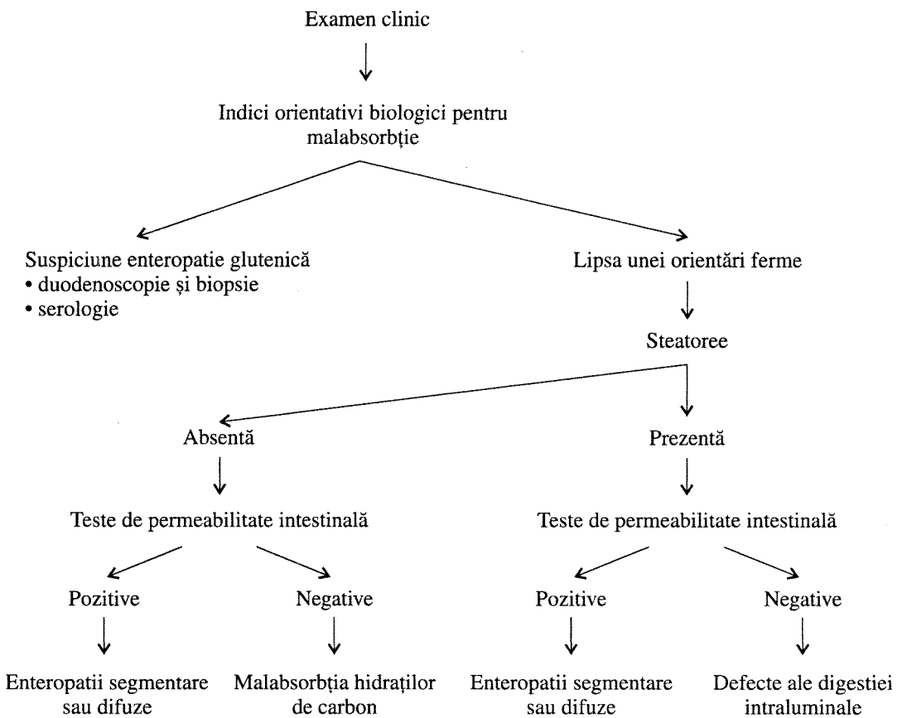


Fig. 1. Algoritm de investigație în cadrul sindromului de malabsorbție.

Biopsia de mucoasă intestinală este adesea examenul care orientează diagnosticul.

În cazul existenței unui laborator utilat se poate adopta un algoritm practic de investigație (fig. 2).

Tratament

Măsuri terapeutice cu caracter etiologic

Combaterea factorilor cauzali reprezintă obiectivul terapeutic fundamental când afecțiunea generatoare de malabsorbție poate fi tratată prin terapie etiologică: infecții specifice, boală Whipple, enteropatii parazitare.

Se acordă valoare de tratament etiologic restricțiilor alimentare în cazul intoleranțelor alimentare selective (alergie alimentară, carență dizaharidazică, enteropatie glutenică) (33).

Măsuri terapeutice cu caracter patogenetic

Corectarea deficitului clorhidrosecretor și enzimatic

Deficitul clorhidrosecretor se corectează doar în condițiile existenței unei aclorhidrii histamino-refractare, decompensate, cu diaree, survenită în cadrul unei gastropatii sau a stomacului operat. Corecția vizează amorsarea mecanismului acid de stimulare a secreției hormonilor duodenali, prin care se realizează stimularea secreției pancreatice și evacuarea normală a veziculei biliare. Se indică soluții de acid clorhidric, în tratament intermitent. În prezent, utilizarea acestor mijloace este foarte rară.

Deficitul enzimatic vizează corecția insuficienței pancreatice exocrine. Administrarea fermenților pancreatici este indicată în următoarele împrejurări: prezența semnelor biologice de insuficiență

pancreatică exocrină, aclorhidriei cu insuficiență pancreatică funcțională, prin deficit de stimulare acidă a secreției hormonilor duodenali, evidențierea unor tulburări importante de utilizare digestivă la examenul coprologic. Scopul tratamentului este reducerea sau abolirea steatoreei și creatoreei, pozitivarea bilanțului azotat și refacerea ponderală. Principalul factor care limitează obținerea rezultatelor este inactivarea enzimelor pancreatice în mediul gastric acid și sub acțiunea pepsinei. Bariera gastrică acidă poate fi eliminată prin trei mijloace: administrarea unor cantități suficiente de enzime, folosirea de preparate enterosolubile sau administrarea concomitentă de antiacide. Posologia este condiționată de gradul malabsorbției (39,40,41).

Tratamentul antibacterian și de restabilire a eubiozei intestinale

Tratamentul antibacterian are următoarele indicații: sindromul intestinului subțire contaminat, enteropatii generatoare de malabsorbție cu etiologie bacteriană (sprue tropical, boală Whipple), disbioză evidențiată prin coprocultură, aclorhidrie histaminorefractară sau stomac operat Reichel-Polya cu sindrom diareic, dezechilibrul proceselor de fermentație și putrefacție bacteriană, evientiat prin explorări coprologice.

Se pot utiliza antibiotice cu spectru larg pe cale orală (cap. *Intestinul subțire contaminat*) sau chimioterapeutice (furazolidon 4x1 tb/zi, derivați oxichinoleinici – saprosan 3-6 drj./zi sau cu un spectru de acțiune larg și toleranță bună, chinolone). Durata tratamentului antibacterian este limitată în timp, fără a depăși în general 5-7 zile, pentru a preveni apariția accidentelor disbiotice. În același scop se evită asocierile de antibiotice și dozajul excesiv (1,42).

În situații particulare, dacă se identifică prezența unor factori favorizanți ai populării bacteriene: aclorhidrie histamino-refractară, stomac operat Reichel-Polya, deficit imun sever (agamaglobulinemie), leziuni jejunitice exprimate sau, dacă există un sindrom de stază intestinală pentru care, din diferite rațiuni, nu se poate recurge la tratamentul de corecție chirurgicală, se folosește tratamentul antibacterian cronic intermitent, în cure de 5 zile la două săptămâni sau 7-10 zile lunar, alternând preparatele pentru a preveni instalarea rezistenței bacteriene (24,33,43).

Eficiența tratamentului antibacterian este apreciată prin ameliorarea sindromului clinic și coprologic, a testelor de malabsorbție, restabilirea spectrului bacterian normal al coproculturii, dispariția speciilor patogene în jejunocultură, reducerea densității populării bacteriene jejunale.

Terapia probiotică constă în administrarea orală de corpi microbieni vii, „care afectează benefic gazda prin ameliorarea balanței microbiene intestinale" (44,45).

O condiție esențială este reprezentată de capacitatea de aderență a bacteriilor probiotice la suprafața mucoasă pe care urmează să o colonizeze. Până în prezent există o experiență notabilă pentru utilizarea tulpinilor de *Bifidobacterium bifidum* și *Lactobacillus rhamnosus* și *plantarum,* dar lista microorganismelor cu efect probiotic (46) este mult mai lungă (tabelul II).

Tabelul II

Microorganisme utilizate ca probiotice

Saccharomyces boulardii
Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus plantarum
Lactobacillus GG
Lactobacillus casei spp rhamnosus
Lactobacillus brevis
Lactobacillus debrueckii spp bulgaricus
Lactobacillus lactis spp lactis
Lactococcus spp cremoris
Streptococcus salivarius spp termophilus
Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium infants

Probioticele controlează creșterea microorganismelor potențial patogene prin secreția unei game largi de antibiotice naturale, cu spectru larg de activitate: lactocine, helveticine, curvacine, nisine, bifidocine, având un efect antimicrobian asupra unui mare număr de germeni Gram-pozitivi sau negativi, exercitând în același timp și un efect antifungic și antiviral (47,48,49).

Eficiența probioticelor a fost dovedită prin studii clinice în profilaxia și tratamentul diareilor infecțioase la prematuri, nou-născuți, copii, ale diareei călătorilor și chiar în colita produsă de *Clostridium difficile.* În prezent, indicațiile terapiei probiotice tind să se lărgească, cuprinzând nu doar infecțiile și disbiozele intestinale, ci și bolile inflamatorii intestinale, encefalopatia hepatică și profilaxia carcinogenezei intestinale. În același timp, studiile metabolice indică o scădere semnificativă a activității fecale β-glucuronidazice, β-glucozidazice și nitroreductazice, care ar sugera o reducere a activității potențial carcinogene a florei bacteriene intestinale (50).

Există, de asemenea, argumente ferme că probioticele întăresc liniile de apărare ale mucoasei intestinale: excluderea imună, eliminarea imună și reglarea imună (51).

Având în vedere multiplele efecte favorabile ale probioticelor, nu este surprinzătoare propunerea de a se adăuga formulelor de alimentație enterală bacterii probiotice, realizând astfel o „nutriție enterală ecoimunostimulatoare" (52).

Terapia prebiotică constă în administrarea de componente nedigerabile ale alimentelor, care au capacitatea de a stimula selectiv creșterea și/sau activitatea unor bacterii la nivelul colonului și care au astfel potențialul de a influența favorabil starea de sănătate a gazdei.

Pentru ca un prebiotic să fie eficient trebuie întrunite două condiții: să nu fie hidrolizat sau absorbit în tractul digestiv superior și să genereze un proces fermentativ, care să favorizeze dezvoltarea unei microflore benefice organismului, reprezentată în principal de lactobacili și bifidobacterii (48).

Principalele prebiotice utilizate sunt galactooligozaharidele (lactuloza și fructooligozaharidele – inulina și oligofructoza), care determină cu certitudine modificări semnificative ale spectrului bacterian fecal, cu scăderea speciilor *Bacteroides* și *Clostridium.*

În stare naturală, prebioticele se găsesc în ceapă, anghinare, sparanghel, banane, dar ar putea fi încorporate în băuturi, dulciuri, produse lactate (48).

Terapia sinbiotică constă în administrarea concomitentă de pro- și prebiotice, care favorizează supraviețuirea și implantarea probioticelor la nivelul colonului.

Dintre combinațiile posibile există experiențe cu utilizarea simultană de tulpini de *Bifidobacterium* cu inulină sau *Lactobacillus* cu lactitol.

Tratamentul antiinflamator și imunodepresiv

Tratamentul antiinflamator este indicat în enteropatiile cu substrat inflamator, în a căror patogeneză se presupune intervenția unor mecanisme imunologice: colita ulceroasă, boala Crohn, enteropatia glutenică. Preparatele utilizate sunt salazopyrina și corticosteroizii. În afară de bolile inflamatorii intestinale, beneficiază de tratamentul cu salazopyrină: proctita de iradiere, diverticulita, enterocolita cronică cu componentă inflamatorie parietală (3-4 g/zi, 2-3 săptămâni). Corticoterapia are indicații precise în bolile inflamatorii intestinale, dar și în enteropatia glutenică cu răspuns lent la regimul fără gluten.

Imunosupresivele au indicații în bolile inflamatorii intestinale și în enteropatia glutenică refractară fără răspuns la excluderea glutenului sau la care, pentru obținerea ameliorării clinice și biologice, sunt necesare doze mari de corticosteroizi.

Combaterea hiperperistaltismului

Reprezintă o măsură terapeutică care se impune în tratamentul enteropatiilor în care se evidențiază accelerarea tranzitului gastrointestinal, având în vedere efectele nocive generate de aceasta: maldigestia și malabsorbția prin lipsă de timp, favorizarea populării bacteriene a segmentelor subgastrice, efectul iritant al transportului unui chim alimentar insuficient pregătit. Mijloacele terapeutice sunt cele prezente în capitolul *Sindromul diareic*, la care se adaugă anticolinegicele (tinctură de beladonă 3x5-10 pic/zi, atropină, derivați de scopolamină sau anticolinergice de sinteză: probanthine, helkamon, neopepulsan, daricon).

Combaterea hiperexcitabilității și a hiperreflectivității intestinale

Recurge la administrarea orală de soluție de novocaină 1-2% sau xilină 1%, câte o lingură înainte de masă (24,33).

Modificarea mediului intestinal și medicația topică

Vizează neutralizarea produșilor iritativi din lumenul intestinal, creșterea rezistenței mucoasei intestinale prin stimularea secreției de mucus și influențarea excesului de gaze. Cu efect antifermentativ, se administrează carbonat de calciu, 10-15 g/zi, fracționat, între mese. Stimularea secreției de mucus și creșterea rezistenței mucoasei enterale se realizează prin administrarea de preparate de bismut (carbonat, subnitrat sau preferabil bismut subsalicilat 3xl-2 tb./zi), săruri de aluminiu (Phosphalugel 3x1-2 plicuri/zi, Bedelix, 3xl plic/zi, Alucol), săruri de bariu (Gélobarine) sau poliacrilați (Carbopol) (53).

Excesul de gaze se influențează prin administrarea derivaților de silicon (Enzysilan, Gillazym).

Corectarea deficitului imun general

În sindroamele de malabsorbție cu agamaglobulinemie sau hipogamaglobulinemie se administrează periodic gamaglobulină.

Sedarea psihonervoasă

Se recurge la administrarea de sedative, tranchilizante, antidepresive sau stabilizatoare emoționale, în funcție de profilul psihic al bolnavului.

Reechilibrarea biologică

Vizează obiective multiple: restabilirea echilibrului hidroelectrolitic, corectarea deficitelor vitaminice, restabilirea echilibrului proteic (soluții de aminoacizi, anabolizante proteice), corectarea anemiei (în funcție de mecanismul patogenetic implicat), corectarea tulburărilor endocrine.

Măsuri terapeutice cu caracter simptomatic

Vizează tratamentul durerii (antispastice, anticolinergice, antialgice), al meteorismului, diareei, sindromului jejunal (anestezice topice, clinostatism postprandial), acuzelor dispeptice.

Bibliografie

1. Riley SA, Marsh MN. Maldigestion and malabsorption. In: Feldman M, Scharschimdt BE, Sleisenger MH. eds. *Gastrointestinal and liver disease.* WB Saunders Comp 1999, CD.

2. Di Magno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzymes outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973; 288: 813-818.

3. Buller HA, Grand RL. Lactose intolerance. Ann Rev Med 1990; 41: 141-148.

4. Kotler DP, Sherman D, Bloom SR, Holt PR. Malnutrition after gastric surgery. Dig Dis Sci 1985; 30: 193-199.

5. Gheorghiu B. Sindromul de malabsorbție. Med Int 1967; XIX: 1175-1185.

6. King CE, Toskes PP. Nutrient malabsorption in the Zollinger-Ellison syndrome. Arch Intern Med 1983; 143: 349-356.

7. Bradley BWD, Murphy GM, Bouchier I A D. Diminished micellary phase lipid in patients with chronic non alcoholic liver disease and steatorrhea. Gastroenterology 1970; 58: 781-790.

8. Salvioli G, Carati L, Lugli P. Steatorrhea in cirrhosis: Effect of ursodeoxycholic acid administration. J Intern Med Res 1990; 18: 289-297.

9. Grigorescu M. Insuficiența pancreatică exocrină funcțională. In: Dumitrașcu D ed. *Patologia digestivă funcțională.* București: Ed. Med 1991: 286-298.

10. Grigorescu M. Modificări morfofuncționale intestinale în diareea motorie. Clujul Med 1990; Lxm: 121-130.

11. Wright TL, Heyworth MF. Maldigestion and malabsorption. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease.* WB Saunders Comp 1989: 263 - 282.

12. Dowling RH. Intestinal adaptation and its mechanisms. In: Jewell DP, Selby WS eds. *Topics in gastroenterology.* Oxford: Blackwell: 10: 135-156.

13. Marsh MN. Celiac disease and other mucosal disorders of the small intestine. In: Shearman DJC, Finlayson N, Camilleri M, Carter D eds. *Disease of the gastrointestinal tract and liver.* New York: Churchill Livingstone 1997: 377-421.

14. Grigorescu M. Sindromul de malabsorbție. In: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed. Med 1996, vol. I: 503-512.

15. Rader DJ, Brewer HB Jr. Abetalipoproteinemia. New insight into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. JAMA 1993; 271: 865-869.

16. Cottrill C, Glueck CJ, Leuba V et al. Familial homozygous hypobetalipoproteinemia. Metabolism 1974; 23: 779-781.

17. Ray CC, Levy E, Green P et al. Malabsorption, hypocholesterolemia and fat-filled enterocytes with increased intestinal apoprotein B. Chylomicron retention disease. Gastroenterology 1987; 92: 390-395.

18. Fodor O, Dumitrașcu D. Sindromul de malabsorbție. București: Ed. Med 1967: 9-23.

19. Winne D. The influence of blood flow on the absorption of L-and D-phenyalanine from the jejunum of the rat. Arch Pharmacol 1973; 277: 113-138.

20. Gasbarrini G, Corazza GR, Vaira D et al. Critical evaluation of malabsorption tests. In: Dobrilla G et al eds. *Problems and controversies in gastroenterology.* New York: Raven Press 1986; 123-130.

21. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1966; 50: 422-443.

22. Fortas L, Frexinos J, Les entéropathies exudatives d'origine limphatique. Arch Fr Mal App Dig 1973; 62: 685-696.

23. Gracey M. The contaminated small bowel syndrome. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Am J Clin Nutr 1979; 32: 234-243.

24. Fodor O, Dumitrașcu D. Enterocolita cronică. București. Ed Med 1970: 124-144.

25. Donaldson RM Jr. Studies on the pathogenesis of steatorrhea in the blind-loop syndrome. J Clin Invest 1965; 44: 1815-1825.

26. Goldsmitt GA. Intestinal flora, nutrition and metabolism. Am J Dig Dis 1965; 10: 829-835.

27. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. Gastroenterology 1979; 76: 1035-1055.

28. Isaacs PE, Kim YS. The contaminated small bowel syndrome. Am J Med 1979; 67: 1049-1057.

29. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. Gastroenterology 1984; 86: 174-193.

30. Toskes PP. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract. Adv Intern Med 1993; 38: 387-398.

31. Marousis C, Cerda JJ. Malabsorption: a clinical update. Comp Ther 1997; 23: 672-678.

32. Bai JC. Malabsorption syndromes. Digestion 1998; 59: 530-546.

33. Dumitrașcu D, Grigorescu M. Profilaxia enteropatiilor cronice nespecifice. In: Dumitrașcu D ed. *Gastroenterologia preventivă.* București: Ed. Med 1987: 318-346.

34. Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver disease. Ped Gastroenterol 1994; 23: 673-705.

35. Grigorescu-Sido P. Deficitul de acid folic la copil. Teză de doctorat IMF Cluj 1973.

36. Ferguson A, Hutton HM, Maxwell JD et al. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. Lancet 1970; 1: 163-164.

37. Kalser MH. Malabsorption syndrome. Clinical features and evaluation. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JR eds. *Bockus Gastroenterology.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, vol 2 ch 58: 996-999.

38. Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott-Williams Wilkins 1999 vol I: 858-909.

39. Grigorescu M, Lencu M. Bolile cronice ale pancreasului. Ed. Dacia 1990: 116-126.

40. Greenberger NJ. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 687-693.

41. Apte MV, Keogh GW, Wilson JS. Chronic pancreatitis: complications and management. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 225-240.

42. Toskes PP. Bacterial overgrowth syndromes. In Haubrich WS, Schaffner F. Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology*, 5th ed, Philadelphia: WB Saunders 1995, vol II, ch 67: 1174-1182.

43. Grigorescu M. Profilaxia intestinului subțire contaminat. In: Dumitrașcu D ed. *Gastroenterologie preventivă,* București: Ed. Med 1987; 367-378.

44. Fuller R. Probiotics in man and animal. J Appl Bacteriol 1989; 66: 365-368.

45. Haas L. Mc Clein C, Varilek G. Complementary and alternative medicine and gastrointestinal disease. Cur. Op Gastroenterol 2000; 16: 188-196.

46. Panichi G. Probiotics in human health. In E Coraziani (ed), *Approach to the patients with chronic gastrointestinal disorders,* Messaggi, Milano 1999; 473-481.

47. Gibson GR, Saavedra JM, Mac Farlan S, Mac Farlan GT. Probiotics and intestinal infections. In: Fuller R ed. *Probiotics: therapeutic and other beneficial effects.* London: Chapmann and Hill 1997; 10-39.

48. Gibson GR. Collins MD. Concepts of balanced colonic microbiotic, prebiotics and synbiotics. In: Hanson LA, Yolken RH eds. *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora*. Philadelphia: Lippincott- Raven Publ 1999; 139-156.

49. O' Sullivan NG, Thornton G, O' Sullivan GG, Collins JK. Probiotic bacteria: myth or reality. Trends Food Sci Technol 1992; 3: 309-314.

50. Lee Y K, Salminen S. The coming age of probiotics. Trends Food Sci Technol 1995; 6: 241-245.

51. Isolauri E. Immune effects of probiotics. In: Hanson LA, Yolken RH Eds. *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora.* Philadelphia Lippincott- Raven Publ 1999: 229-241.

52. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. Gut 1998; 42: 2-7.

53. Dumitrașcu D. Grigorescu M. Diareea cronică. Diagnostic și tratament. Ed. Med 1993; 151-196.

CONSTIPAȚIA

Monica Acalovschi

Cadru nosologic

Constipația, una dintre cele mai frecvente acuze gastrointestinale, este dificil de definit, din cauza marii varietăți a evacuărilor intestinale, sub aspectul frecvenței, cantității sau consistenței. Majoritatea subiecților din țările industrializate au cel puțin trei evacuări pe săptămână, în timp ce numeroși subiecți din Africa sau India, care consumă o dietă bogată în fibre, elimină până la trei scaune mai voluminoase pe zi. Se consideră drept tranzit intestinal normal un număr de evacuări pe săptămână cuprins între aceste două extreme, iar drept constipație eliminarea a mai puțin de trei scaune pe săptămână. Cantitatea redusă și consistența crescută a materiilor fecale sunt criterii obiective dificil și neplăcut de evaluat. La aceste criterii obiective se pot asocia unele criterii subiective, mai greu de cuantificat: dificultatea defecației și senzația evacuării incomplete.

Conceptul de „constipație" diferă mult între indivizi, mulți considerând că tranzitul normal este reprezentat de eliminarea unui scaun pe zi. De aceea, este important să se obțină o informație exactă privind numărul evacuărilor, consistența și cantitatea materiilor fecale, ca și actul defecației.

Constipația este definită ca prezența a două sau mai multe dintre următoarele simptome pe o durată mai mare de 3 luni, în absența utilizării laxativelor (1):

- efortul la defecație la peste 25% dintre emisii;
- scaune de consistență dură în peste 25% dintre emisii;
- senzația de evacuare incompletă la peste 25% dintre emisii;
- două sau mai puține evacuări pe săptămână.

Constipația se întâlnește la 30-50% dintre indivizii care consumă o dietă de tip occidental (2). Prin prevalența foarte înaltă, constipația reprezintă o încărcare considerabilă pentru bugetele sanitare ale țărilor respective, nu atât prin numărul consultațiilor medicale sau investigațiilor (cei mai mulți indivizi se „autotratează", doar 1-2% din populație se prezintă la medic pentru constipație), cât prin consumul foarte ridicat de laxative. În Statele Unite, spre exemplu, constipația este cauza a 2,5 milioane consultații pe an, reprezintă cea mai frecventă opțiune pentru automedicație, iar americanii cheltuiesc anual peste 725 milioane dolari pe laxative (3).

Cele mai multe cazuri de constipație reflectă o alterare a funcției intestinului, mai degrabă decât o alterare a structurii acestuia. Constipația rezultă din progresiunea prea lentă a bolului fecal prin colon *(constipația de transport)* sau din perturbarea evacuării rectale *(constipația de evacuare)*. În ambele situații, scaunul are consistență crescută, iar examenul coprologic evidențiază hiperdigestie (digestia inclusiv a fibrelor celulozice). Constipația de evacuare (dischezia) este cel mai comun tip de constipație.

Fiziologie

Activitatea motorie la nivelul colonului se caracterizează prin trei tipuri de contracții: contracțiile propulsive, contracțiile tonice și mișcarea de transport în masă. Acestea au drept scop întârzierea pasajului bolului fecal, permițând absorbția apei (contracțiile propulsive), stocarea conținutului intestinal între defecații (contracțiile tonice, circulare) și propulsia acestuia către anus pentru evacuare (mișcarea de transport în masă). La persoanele cu constipație, numărul contracțiilor tonice este adesea crescut, iar mișcările de masă sunt mai rare și au durată mai scurtă. Modificarea capacității de contenție a colonului și rectului, a volumului conținutului, precum și a permeabilității segmentului terminal reprezintă factori ce pot contribui la instalarea constipației.

Defecația normală rezultă din contracția și relaxarea musculaturii netede și striate. Pătrunderea bolului fecal în ampula rectală este favorizată de invaginarea intrarectală a sigmei și este urmată de o creștere a presiunii exercitate asupra pereților ampulei, care produce distensia rectală și relaxarea sfincterului anal intern (neted, involuntar) prin reflexul rectoanal inhibitor. Contracția simultană a sfincterului anal extern (striat, voluntar) asigură continența anală, defecația fiind astfel controlată voluntar. Rolul esențial în defecația normală este deținut de fibrele parasimpatice aferente și eferente. Starea planșeului pelvian și tonicitatea musculaturii abdominale și a diafragmului influențează la rândul lor defecația.

Fiziopatologie

Există mai multe tipuri de constipație, în funcție de mecanismul de producere al acesteia.

Constipația de transport este produsă de hipotonia (atonia) colonului sau, dimpotrivă, de hipertonia (hipersegmentarea) acestuia. Constipația atonă survine mai rar și interesează îndeosebi colonul drept: se întâlnește în mixedem, hipopotasemie, diabet, sarcină, după administrarea de anticolinergice. Constipația spastică predomină la nivelul colonului descendent și al sigmei și survine în hipertonia vagală, saturnism, intoxicația cu opiacee sau în procesele iritative de vecinătate. Acest tip de constipație este consecința înmulțirii contracțiilor circulare nepropulsive, cu adâncirea incizurilor interhaustrale și creșterea presiunii în spațiile haustrale.

Constipația de evacuare – refuzul de a răspunde impulsului de evacuare rectală provoacă unde antiperistaltice, ce transportă retrograd conținutul intestinal deasupra zonei reflexogene sigmoido-rectale. Dacă refuzul se repetă, reflexul de defecare se șterge și se instalează dischezia rectală. Abuzul de clisme sau de laxative poate contribui la ștergerea reflexului de defecare. Dischezia este, de asemenea, favorizată de leziuni ale sfincterului anal sau de inflamații în vecinătate, generatoare de hipertonie a sfincterului anal.

Constipația de retenție survine în cazul modificării diametrului sau lungimii colonului, prin anomalii congenitale sau dobândite (megacolon, megarect, dolicocolon). La pacienții cu mega- sau dolicocolon, evacuările pot surveni la 2-3 săptămâni, favorizând formarea fecalomului. Fecalomul apare mai frecvent la copii sau la vârstnicii debilitați fizic sau psihic. La vârstnicii instituționalizați, fecalomul reprezintă cea mai frecventă cauză a „falsei diarei", prin iritație locală sau incontinență anală.

Constipația prin obstrucție însoțește stenozele colorectale și anale (polipi, tumori, boala Crohn etc.). În boala Hirschsprung (aganglionoza), absența celulelor ganglionare ale plexurilor intramurale submucos și mienteric determină absența reflexului rectoanal inhibitor: sfincterul anal intern nu se relaxează în urma distensiei rectale, ci adesea se contractă, perturbând evacuarea rectului („acalazie sfincteriană anală internă"). Megacolonul ce se instalează în timp agravează constipația.

Constipația prin deficit de reziduuri se datorează regimului sărac în fibre vegetale și bogat în hidrați de carbon rafinați (care au grad ridicat de absorbție). Aceștia reduc conținutul intestinal sub limita stimulării motilității. Efect similar are reducerea globală a aportului de alimente (post, cură de slăbire). Consumul în exces al unor alimente bogate în tanin (afine), mucilagii (orez), calciu (brânză) favorizează de asemenea instalarea constipației.

Etiologie

În funcție de contextul instalării constipației, aceasta poate fi clasificată în habituală (primară, idiopatică) și simptomatică (secundară). Constipația secundară apare în cadrul unor boli care afectează structurile nervoase și musculare parietale ale colonului și rectului (perturbarea motorie fiind primară) sau în cadrul unor afecțiuni organice colorectale, ce reduc lumenul intestinal prin inflamație, stenoză, tumoare sau compresiune.

Constipația habituală (cronică idiopatică)

Reprezintă de fapt constipația-boală și este cel mai frecvent tip de constipație întâlnit în țările industrializate. Etiologia sa este multifactorială, în producerea ei intervenind o serie de factori generali, fiziologici și psihologici.

Sexul – constipația este mai frecventă la femei decât la bărbați, iar simptomele apar de asemenea mai frecvent la femei.

Vârsta – constipația habituală survine mai frecvent la vârstnici, posibil datorită efectului cumulativ al reducerii consumului de alimente, sedentarismului, hipotoniei musculaturii abdominale și pelvine, precum și consumului mai mare de analgezice sau sedative. Consumul de laxative este mai mare la vârstnici, în parte și datorită obsesiei acestora de a avea o evacuare zilnică și fără efort.

Aglomerarea familială se datorează mai curând unei „ereditați de deprinderi" decât unei transmiteri ereditare propriu-zise (4).

Terenul favorizant este îndeosebi cel caracterizat prin reducerea funcției de presă abdominală, care reprezintă un factor ajutător al defecației. Slăbirea funcției de presă abdomino-perineală survine la vârstnici, multipare, obezi, în caz de eventrații, hernii, rupturi perineale, prolaps rectal, rectocel, emaciere, ptoză viscerală etc. Sarcina favorizează constipația nu doar prin compresiunea exercitată de uterul mărit și prin slăbirea presei abdominale („sindromul perineului coborât"), mai evidentă la multipare, ci și prin sedentarism, influențe hormonale etc. (5).

Sedentarismul, lipsa de mișcare, repausul prelungit la pat favorizează constipația, dar și persoanele cu activitate fizică susținută pot avea constipație.

Factori psihologici și comportamentali – personalitatea influențează într-o oarecare măsură volumul și consistența scaunului. Persoanele energice, active, optimiste suferă mai rar de constipație comparativ cu persoanele anxioase, cu preocupare exagerată pentru evacuarea intestinală. Pacienții cu anorexie nervoasă sau bulimie prezintă frecvent constipație.

Un factor favorizant esențial al constipației este neglijarea repetată a evacuării conținutului intestinal, prin ignorarea (motivată psihologic sau social: condiții igienice necorespunzătoare, lipsă de timp, neglijență etc.) reflexului de defecare. Refuzul evacuării generează contracții antiperistaltice ce deplasează conținutul intestinal deasupra joncțiunii rectosigmoidiene. Constipația la copii este frecvent asociată cu dilatarea rectului și a sigmei, eventual cu formarea fecalomului, iar principala acuză a acestora este absența reflexului de defecare. Utilizarea de laxative în exces sau clismele repetate la vârstnici contribuie, de asemenea, la ștergerea reflexului de defecare.

Factorul alimentar de risc este reprezentat în principal de alimentația săracă în fibre vegetale, caracteristică societăților dezvoltate, de aceea constipația este considerată o „boală a civilizației". Reducerea numărului de mese (mai ales evitarea micului dejun) poate determina ștergerea reflexului gastrocolic; o masă unică, abundentă, seara, poate modifica ritmul fiziologic al intestinului. În sfârșit, consumul insuficient de lichide favorizează constipația.

Factorul medicamentos de risc se referă atât la abuzul de laxative, care conduce în timp la ștergerea reflexului de defecare și la necesitatea creșterii dozelor, cât și la utilizarea unor medicamente care favorizează instalarea constipației (tabelul I).

Tabelul I

Medicamente care favorizează constipația

Analgezice
Opiacee
Anticolinergice
Antispastice
Antidepresive, anticonvulsivante
Antiparkinsoniene
Antiacide cu conținut de calciu, sucralfat
Preparate de calciu
Sulfat de bariu
Preparate de fier
Hipotensoare, ganglioplegice, blocante ale canalelor de calciu

În constipația habituală, încetinirea tranzitului are loc de-a lungul întregului colon sau în anumite segmente (constipație segmentară: dreaptă sau stângă). De obicei nu se poate vorbi despre constipație atonă sau spastică, ci mai curând despre o asociere a celor două perturbări (colon dischinetic). Când predomină hipersegmentarea se produc schibale, când predomină atonia se formează mase stercorale voluminoase (fecaloame). Coprostaza prelungită poate fi însoțită de iritație cu reacție exsudativă lichidiană, care reduce consistența materiilor fecale („falsă diaree"). Cu timpul, se dezvoltă reacții inflamatorii și disbioză. Resorbția în exces a unor substanțe toxice, consecutivă coprostazei prelungite (histamină, triptamină, putrescină), poate produce manifestări generale ca cefaleea, halena fetidă, astenie, subfebrilități etc.

Constipația simptomatică (secundară)

Este constipația ce apare pe fondul unei anumite boli și poate fi rezolvată odată cu aceasta. Constipația secundară poate fi funcțională sau organică (mecanică).

Constipația secundară funcțională survine în afecțiunile structurilor nervoase și musculare parietale ale colorectului. Perturbarea motorie primară induce încetinirea tranzitului intestinal într-o serie de afecțiuni (tabelul II), precum și în cazul administrării unor medicamente (tabelul I).

Cauzele funcționale ale constipației cronice secundare

Boli metabolice și endocrine
Hipotiroidism
Diabet zaharat
Hipopotasemie, hipercalcemie
Porfirie
Insuficiență panhipofizară
Feocromocitom, glucagonom
Sarcină
Boli neurologice
Periferice și ale sistemului nervos intrinsec
Boala Hirschsprung
Neurofibromatoza
Boala Chagas
Neuropatia autonomă
Pseudoobstrucția intestinală
Centrale (ale inervației extrinseci)
Scleroza multiplă
Leziuni medulare (paraplegie)
Boala Parkinson
Sindromul Shy-Drager
Accidente vasculare cerebrale
Colagenoze, vasculite, miopatii
Sclerodermia
Amiloidoza
Dermatomiozita
Intoxicații cu plumb, fosfor, arsen, mercur
Reflexe cu punct de plecare în afecțiuni abdominale la distanță: ulcer duodenal, apendicită cronică, litiază biliară și urinară, anexită, prostatită etc.

Boli metabolice și endocrine

Constipația este cea mai comună manifestare clinică în hipotiroidism. Este cauzată de alterarea funcției motorii și posibil de infiltrația mixedematoasă a intestinului, care poate favoriza chiar instalarea megacolonului. Constipația este în general moderată, și se ameliorează la terapia de substituție hormonală. La bolnavii cu diabet zaharat constipația, de asemenea moderată, este frecventă în prezența neuropatiei autonome. Hipercalcemia (hiperparatiroidism, tumori maligne osoase etc.) se poate însoți de constipație, ca și celelalte afecțiuni menționate în tabelul II. În sarcină, modificările nivelului progesteronului și estrogenului induc perturbarea activității motorii în mai multe segmente digestive (scade presiunea sfincterului esofagian inferior, crește timpul de tranzit oro-cecal, crește volumul colecistului etc.).

Boli neurologice

În numeroase afecțiuni ale sistemului nervos central, periferic și intrinsec (enteral), constipația poate fi unica manifestare clinică sau poate fi doar un simptom într-un complex de manifestări. Orice perturbare structurală sau funcțională a inervației intrinseci intestinale, incluzând afecțiuni congenitale (boala Hirschsprung și displazia neuronală intestinală) sau dobândite (neuropatii degenerative sau inflamatorii, spre exemplu boala Chagas), poate fi asociată cu constipație. De asemenea, constipația poate fi prezentă în afecțiuni ale sistemului nervos periferic, incluzând diabetul zaharat și insuficiența autonomă primară. În sfârșit, o serie de afecțiuni ale sistemului nervos central (posttraumatice, degenerative, ischemice sau neoplazice) determină disfuncție intestinală, evoluând cu constipație.

Afecțiunile sistemului nervos central și periferic sunt adesea asociate cu constipație, dat fiind faptul că funcția motorie colonică și cea anorectală sunt coordonate atât de nervii enterali, cât și de sistemul nervos simpatic și parasimpatic.

Între afecțiunile neuronilor enterali, prototipul este reprezentat de boala Hirschsprung, caracterizată prin constipație instalată de la naștere și dilatarea colonului, proximală unui segment intestinal contractat nonpropulsiv. La acești pacienți,

sfincterul anal intern nu se relaxează odată cu distensia rectală, ci se contractă. Absența reflexului inhibitor anorectal este datorată absenței celulelor ganglionare ale plexurilor intramurale submucos și mienteric (aganglionoza). Diagnosticul se stabilește de obicei în primele luni după naștere, dar la unii pacienți afecțiunea este mai atenuată și se manifestă la vârsta adultă.

Dintre afecțiunile sistemului nervos central, boala Parkinson este însoțită frecvent de constipație, datorită inactivității fizice, perturbării efectului de presă abdominală și reacției adverse la medicația antiparkinsoniană. În scleroza multiplă, constipația este frecventă și se asociază cu disfuncția neurogenă la nivelul altor organe, fiind de asemenea întreținută de inactivitatea fizică și reacțiile adverse medicamentoase. Leziunile medulare deasupra segmentului sacrat evoluează cu sindrom de neuron motor periferic și constipație severă. La acești pacienți, însă, reflexele colonului sunt intacte și răspunsul la stimuli farmacologici se păstrează. În schimb, în leziunile măduvei sacrate și ale nervilor eferenți, constipația severă se asociază cu hipomotilitate, dilatație a colonului, reducerea tonusului rectal și a sensibilității rectale și anale.

Colagenoze sau miopatii ce evoluează cu constipație

Scleroza sistemică (sclerodermia) se poate asocia cu constipație, prin înlocuirea la nivel intestinal a țesutului muscular neted cu țesut fibros și prin ischemia produsă de vasculită. Distrofiile musculare (distrofia musculară miotonă spre exemplu) pot interesa și mușchiul neted visceral, evoluând cu megacolon secundar. Miopatiile congenitale sau dobândite ale colonului pot, de asemenea, evolua cu constipație.

Constipația secundară organică survine în afecțiuni organice ce reduc lumenul colorectal, interferând mecanic cu tranzitul în colon sau cu evacuarea rectală. Este cauzată de leziuni anale (hemoroizi, abces, tumori), leziuni rectale (rectită, prolaps, tumori), leziuni colonice (stenoză inflamatorie, tumori, diverticulită) sau compresiuni prin inflamații sau tumori din vecinătate.

Tablou clinic

În constipația primară (habituală), istoricul este lung, uneori din copilărie sau de la pubertate, sau chiar din cursul sarcinii. În alte situații, constipația se instalează la vârsta adultă. Vârsta de debut și durata constipației sunt indicii importante pentru etiologie. Debutul la naștere sau în copilărie sugerează o anomalie congenitală, în timp ce debutul la vârsta adultă sugerează o afecțiune dobândită. Durata lungă indică o cauză funcțională a constipației. Debutul recent și agravarea progresivă a suferinței la un vârstnic sugerează o cauză organică, îndeosebi malignă.

La acești pacienți trebuie luate în considerare antecedentele patologice sau efectuarea unor tratamente care pot conduce la constipație. O naștere laborioasă, spre exemplu, poate sugera o alterare a planșeului pelvin. Interogatoriul trebuie să mai releve obiceiurile alimentare, comportamentul social, prezența insomniei, anorexiei etc.

Frecvența scaunelor este variabilă, cu interval între emisii de câteva zile. În formele fruste, emisiile pot fi chiar zilnice, dar cu variații cantitative de la o zi la alta. Interogatoriul asupra frecvenței, cantității, consistenței scaunului este foarte important, deoarece percepția este diferită: „ceea ce pentru un pacient este constipație, pentru altul este diaree". Pacientul poate fi chiar invitat să descrie scaunul pe care el îl consideră „ideal". Uneori este utilă întocmirea prospectivă a unui „jurnal" în care bolnavul înregistrează orarul defecației și descrie aspectul, cantitatea și consistența scaunului pe o perioadă de una-două săptămâni. Scaunul de constipație are consistență dură, este fragmentat (schibale) sau fecalom, uneori acoperit cu sânge provenit de la hemoroizi sau fisuri anale, care fac dureroasă defecația și, prin contracții reflexe, accentuează constipația. Prezența sângelui poate indica o cauză organică a constipației, și nu o consecință a acesteia.

Constipația poate evolua mult timp fără simptome. În perioada manifestă, bolnavii pot acuza dureri abdominale, mai frecvent în flancuri (îndeosebi flancul stâng), cu caracter colicativ, însoțite uneori de balonări, care cedează prompt după emisia de scaun, ceea ce impune diferențierea de intestinul iritabil. În dischezie pot apărea dureri rectale de tipul proctalgiei fugace. Bolnavii pot prezenta tenesme, eforturi de defecație ineficiente sau senzația evacuării incomplete sau pot recurge la extragerea digitală a fecalelor din rect.

Factorii predictivi pentru constipația prin tranzit încetinit sunt prezența a două sau mai puține scaune pe săptămână, dependența de laxative și istoricul lung, din copilărie (6).

Fenomenele generale care apar în constipația refractară, „decompensată" sunt cefaleea, transpirațiile, insomnia, subfebrilitățile, inapetența.

Examenul obiectiv trebuie să excludă afecțiunile metabolice, endocrine și neurologice care evoluează mai frecvent cu constipație funcțională. Examenul abdomenului poate evidenția contractura dureroasă a colonului (difuză sau localizată), schibalele percepute ca formațiuni tumorale mobilizabile sau prezența unui fecalom. La pacientul în decubit lateral se poate examina aspectul planșeului pelvin în repaus sau la simularea unui efort de defecație, eventual se evidențiază prolapsul rectal și hemoroizii. Tușeul rectal apreciază vacuitatea sau volumul și consistența materiilor fecale din rect, tonusul sfincterului anal, prolapsul rectal și hemoroizii.

Examenul obiectiv poate releva atât complicațiile locale ale constipației – fisuri anale, prolaps rectal, hemoroizi, cât și complicațiile abdominale: hernii, eventrații, distensie abdominală în caz de ocluzie/subocluzie la vârstnici (prin fecalom).

Diagnostic

Diagnosticul de constipație este în general ușor de stabilit. Excepție fac cazurile în care evacuările sunt zilnice, dar incomplete sau dificile, și pacienții ce prezintă „falsă diaree". În această situație, examenul coprologic, care evidențiază hiperdigestie, precizează diagnosticul de constipație.

Problema diagnostică cea mai importantă este încadrarea nosologică a constipației. În majoritatea cazurilor este vorba despre constipație habituală, fapt susținut de prevalența înaltă a constipației în populația generală. Pentru confirmarea acestui diagnostic este necesară excluderea altor cauze, în primul rând a afecțiunilor structurale intestinale cauzatoare de constipație (prin investigații morfologice). O altă categorie de investigații, recomandate unui număr restrâns de pacienți, refractari la măsurile terapeutice uzuale, este destinată precizării mecanismului fiziopatologic al constipației (examinări funcționale).

Examinările morfologice

Sunt importante pentru confirmarea sau infirmarea unei afecțiuni organice intestinale, dar oferă informații foarte reduse asupra funcției motorii colonice sau anorectale.

Explorări endoscopice

Rectoscopia este indicată îndeosebi când se suspectează o leziune anorectală sau rectosigmoidiană. *Fibrosigmoidoscopia* tinde să se substituie rectoscopiei și poate examina în totalitate sigmoidul, până la joncțiunea cu colonul descendent. *Colonoscopia totală* permite vizualizarea în întregime a colonului și a ultimei anse ileale. Este o examinare mai pretențioasă, necesitând o foarte bună pregătire a colonului.

Pentru explorarea pacientului cu constipație, de cele mai multe ori este suficientă rectoscopia sau sigmoidoscopia. Acestea evidențiază aspectul mucoasei colorectale (congestia, hipersecreția de mucus, leziunile, aspectul de *pseudomelanosis coli),* eventualele stenoze sau tumori intraluminale.

Examinări radiologice

Examenul radiologic se poate efectua ca unică examinare sau în completarea colonoscopiei. Radiografia *abdominală simplă* detectează aerocolia sau masele stercorale, un volvulus intestinal etc. *Clisma baritată (irigografia)* precizează dimensiunile (lungimea, diametrul) colonului, malpozițiile sau evidențiază leziuni organice intraluminale. În constipația habituală haustrele sunt asimetrice sau există o alternanță de spasticitate cu atonii segmentare. În boala Hirschsprung se constată contractura segmentului denervat și dilatația proximală a colonului. Examinarea în dublu contrast, prin insuflare de aer după evacuarea bariului, permite evidențierea reliefului mucos, a polipilor, ulcerațiilor etc.

Ultrasonografia

Ecografia abdominală poate vizualiza o tumoare sau modificarea de calibru intestinal; introducerea de apă în colon prin clismă (hidrosonografia) mărește acuratețea diagnostică a ecografiei transabdominale. *Endosonografia rectală* face posibilă examinarea peretelui rectal și aprecierea invaziei unei tumori sau a prezenței adenopatiilor regionale. Endosonografia *anală* evaluează integritatea și diametrele sfincterelor anal intern și extern.

Examenul ginecologic și cel urologic sunt adesea necesare, îndeosebi în cazul constipației de evacuare.

Explorările funcționale

Sunt în general rezervate pacienților cu constipație funcțională severă, care nu răspund măsurilor uzuale de tratament.

Măsurarea timpului de tranzit colonic se recomandă pentru obiectivizarea încetinirii tranzitului atunci când nu se pot credita relatările pacientului sau când se face o evaluare în vederea intervenției chirugicale. Se realizează cu ajutorul unor markeri radioopaci administrați oral și urmăriți radiografic de-a lungul intestinului, la intervale de 24 de ore, în condițiile ingestiei unui regim bogat în fibre. În mod normal, 80% dintre markeri se elimină în timp de 4 zile după ingestie. Examinarea scaunului pacientului este suficientă pentru calcularea timpului de tranzit total. Pentru evaluarea segmentară a tranzitului sunt însă necesare radiografiile abdominale. În scopul reducerii iradierii, se recomandă administrarea zilnică, timp de trei zile, la oră fixă, a unei doze de markeri opaci de formă diferită, și se efectuează o singură radiografie abdominală în ziua a 4-a, la aceeași oră (7). Măsurarea pe segmente a timpului de tranzit are însă o valoare limitată pentru orientarea tratamentului. Singura excepție o reprezintă deplasarea rapidă a markerilor spre rect și stagnarea lor la acest nivel,

care sugerează dischezie prin megarect (5). Pentru măsurarea timpului de tranzit prin intestinul subțire, testul respirator H_2-lactuloză oferă informații satisfăcătoare dacă evacuarea gastrică este normală (8). Atunci când se evaluează tranzitul în vederea unei intervenții chirurgicale, se recomandă și studii radioizotopice pentru investigarea motilității la nivelul altor segmente (stomac etc.). Acestea pot diferenția constipația habituală de o eventuală pseudoobstrucție intestinală cronică, afecțiune cu prognostic și tratament diferite.

În constipație, timpul de tranzit colonic este fie încetinit (în perturbarea transportului), fie normal (în perturbarea evacuării rectale). În intestinul iritabil ce evoluează cu constipație, timpul de tranzit colonic este de obicei normal sau doar ușor încetinit.

Evaluarea defecației se realizează printr-o serie de investigații, unele de dată recentă. *Defecografia* este o investigație radiologică ce constă în introducerea în rect a sulfatului de bariu într-o suspensie cu consistență asemănătoare scaunului și urmărirea scopică din profil a evacuării acestuia de către pacientul aflat în poziție obișnuită de defecare. Ea oferă informații asupra capacității de evacuare a rectului, asupra ratei evacuării, diametrului canalului anal, mișcării planșeului pelvian, și asupra anomaliilor structurale de tip rectocel sau invaginație internă. *Defecografia-RMN* oferă informații comparabile defecografiei convenționale privind planșeul pelvin și rectul: descinderea joncțiunii anorectale, poziția axei rectale la efortul de defecare, mărimea rectocelului (9), precum și informații adiționale privind structura anatomică a planșeului pelvin. *Manometria anorectală* măsoară presiunea la nivelul sfincterului anal intern în repaus și apreciază modificările consecutive distensiei rectului (senzația subiectivă și tipul defecației). Distensia se efectuează cu un balonaș introdus în rect și gonflat progresiv cu aer. La distensia rectală, sfincterul anal intern se relaxează (reflexul inhibitor rectoanal). Pacienții cu colon iritabil au în general complianță redusă și nu tolerează distensia, spre deosebire de cei cu megarect. Absența relaxării sfincterului anal intern este sugestivă pentru boala Hirschsprung, manometria anorectală facilitând diferențierea megacolonului idiopatic de cel secundar unei retenții cronice de materii fecale (în megarect, complianța și elasticitatea rectală sunt crescute, iar la volume mari de presiune sfincterul anal intern se relaxează). *Electromiografia sfincterului anal extern* utilizând ace-electrozi circulare completează informațiile privind funcția sfincteriană. *Sensibilitatea rectală la distensie* se evaluează prin distensia progresivă a unui balonaș introdus în rect și înregistrarea momentului în care apare senzația de defecare, gonflarea în continuare fiind puțin tolerată. *Defecarea simulată* evaluează capacitatea pacientului de a evacua un scaun „simulat" și se apreciază cu ajutorul unui balonaș umplut cu aer sau cu apă. Este o investigație puțin utilizată, la fel ca *fecalomul simulat* (o sondă tip Foley plasată în colon cu ajutorul rectosigmoidoscopului rigid, având două catetere la extremități pentru înregistrarea contracțiilor colonului).

Strategia diagnosticului

Pacienții se prezintă rareori la medic pentru constipație. Aceasta se întâmplă de obicei în constipația foarte severă sau simptomatică. În acest caz, după examinarea scaunului pentru depistarea unor sângerări oculte, se recomandă unele investigații. Investigația minimă constă în sigmoidoscopie și irigografie. Dacă simptomele sunt supărătoare, iar sigmoidoscopia nu relevă modificări, se efectuează colonoscopia totală.

Examinările funcționale sunt rezervate pacienților cu constipație severă, neinfluențată terapeutic. Dacă emisiile de scaun sunt foarte rare, se determină timpul de tranzit colonic. Dacă principala acuză este dificultatea defecației, măsurarea timpului de tranzit nu este utilă, în schimb este necesar studiul funcției anorectale.

Tratament

Combaterea constipației se realizează prin măsuri generale, ce interesează regimul alimentar și stilul de viață, și prin măsuri farmacologice. Tratamentul se individualizează în funcție de vârsta pacientului, de durata și severitatea constipației și de etiologia acesteia. Identificarea unei cauze impune, desigur, tratamentul acesteia.

Regimul alimentar

Modificarea alimentației reprezintă cea mai importantă măsură generală pentru tratamentul constipației. Pentru normalizarea tranzitului intestinal se recomandă respectarea orarului meselor, favorizându-se astfel activitatea ritmică intestinală, asigurarea unui aport corespunzător de fluide, activarea peristaltismului – mecanică (fibre vegetale), osmotică (dulcețuri, miere dimineața pe nemâncate), termică (lichide reci dimineața pe nemâncate) și chimică (produse fermentescibile: fructe, dulciuri). Se evită orezul și alimentele bogate în calciu (brânză de vaci), tanin (afine, coarne, ceaiul chinezesc).

Se consideră că reducerea consumului de fibre vegetale este principala cauză a constipației habituale în țările industrializate. Aportul de fibre vegetale este însoțit la persoanele sănătoase de creșterea volumului scaunului, creșterea frecvenței evacuărilor și scăderea tranzitului intestinal. Efectul la persoanele constipate nu este la fel de pregnant, și mai ales nu se instalează imediat, motiv pentru care acestea se descurajează adeseori. Un aport crescut de fibre rămâne, cu toate acestea, măsura dietetică cea mai importantă în tratamentul constipației. Consumul de fibre vegetale este asigurat printr-un aport crescut de legume și fructe crude, și/sau suplimentarea cu 20-30 g tărâțe de grâu crude pe zi (la micul dejun sau ca prânz suplimentar). Creșterea aportului trebuie să fie însoțită de consumul a 1-2 l lichide pe zi. Fibrele vegetale favorizează prin hidrofilie retenția de apă și măresc volumul scaunului. Ele pot de asemenea servi drept substrat pentru activitatea bacteriană în colon (excepție lignina și celuloza), mărind volumul scaunului prin proliferare bacteriană și producere de gaze, care sunt înglobate în scaun. Produșii de fermentare bacteriană (acizii grași cu lanț scurt) au efect stimulant asupra colonului.

Tărâțele de grâu au cea mai mare capacitate de a mări volumul scaunului, fiind urmate de făina de grâu integrală, grâul fiert, ovăzul, fulgii de porumb, soia. Proporția cea mai mare de fibre vegetale este conținută de nuci, alune, fasole și mazăre uscată, morcovi, varză, piersici, pere. Prunele, strugurii, curmalele, smochinele au și efect stimulant asupra peristaltismului intestinal.

Fibrele vegetale nu se administrează pacienților cu leziuni obstructive intestinale. În caz de fecalom, acesta trebuie îndepărtat înainte de inițierea regimului cu suplimentare de fibre. Aportul crescut de fibre nu se recomandă pacienților cu megacolon sau megarect, în special dacă sunt imobilizați la pat. La aceștia este preferabil să se reducă conținutul intestinului și să se favorizeze evacuarea ritmică a acestuia.

Modificarea stilului de viață

Simpla recunoaștere a reflexului de defecare și răspunsul la acesta poate fi o măsură utilă pentru reglementarea tranzitului. Se recomandă respectarea unui orar constant de evacuare, preferabil dimineața, după micul dejun sau seara, după cină, pentru a beneficia de stimularea prin prânz a peristaltismului intestinal. De asemenea, se recomandă asigurarea timpului necesar pentru evacuarea completă. Măsuri adjuvante ar fi stimularea reflexului gastrocolic prin ingestia unui pahar de apă rece dimineața pe nemâncate, eventual cu dulceață sau miere. În cazul expulziei dificile, se poate plasa un suport înalt de 15 cm sub picioarele celui așezat pe toaletă pentru a flecta coapsele și a crește forța expulziei. Reeducarea reflexului de defecare se poate încerca cu supozitoare de glicerină sau microclisme, dar numai pe durată limitată.

Combaterea sedentarismului, plimbările în aer liber, sportul, dușurile alternante și masajul abdominal stimulează activitatea colonului. Gimnastica abdominală poate contribui la tonifierea musculaturii abdominale. Corectarea chirurgicală a herniilor sau a eventrației abdominale este importantă pentru efortul eficient de expulzie, ca și corectarea rupturilor perineale sau a rectocelului.

Este bine să li se explice pacienților modul de funcționare a intestinului și felul în care diferitele medicamente pot facilita tranzitul sau pot agrava constipația.

Terapia de biofeedback

Poate fi utilă la pacienții cu constipație funcțională de evacuare. Este o terapie de condiționare neuromusculară, în care pacientul este învățat să-și relaxeze musculatura striată a planșeului pelvin în timpul defecației simulate, să perceapă volume din ce în ce mai mici de distensie rectală și să-și mărească eficient presiunea intraabdominală (10,11). Pacientului, aflat în decubit lateral sau în poziție șezândă, i se plasează în/lângă canalul anal un dispozitiv de înregistrare a presiunii, iar distensia și expulzia unui balonaș intrarectal pot fi urmărite și controlate de către pacient. Personalul de specialitate identifică defectul și învață pacientul să și-l corecteze. Cele trei modalități uzuale de percepție pentru realizarea feedback-ului sunt vizuală, auditivă sau verbală. S-a menționat o ameliorare a funcției anorectale prin terapia de biofeedback la 70-80% dintre pacienții cu incontinență sau dificultăți în evacuarea rectului (10).

Măsuri farmacologice cu caracter patogenetic

Laxativele sunt consumate pe scară largă, adesea abuziv, pentru tratamentul constipației, în special de către vârstnici și cu precădere în țările industrializate. Ele se grupează în cinci clase, în funcție de modul de acțiune.

Laxativele de volum măresc bolul fecal prin efect hidrofilic asemănător fibrelor vegetale, fiind în general bine tolerate. Laxative de volum sunt fibrele de grâu preparate sub formă de pulbere, mucilagiile din semințe de plante prezentate ca granule efervescente *(ispaghula sau psyllium)*, gumele obținute din plante, de asemenea prezentate sub formă de granule *(sterculia sau karaya)*, și derivații sintetici de metilceluloză. Acestea au indicațiile, limitele și contraindicațiile generale ale fibrelor vegetale. Reprezintă un tratament pe termen lung și nu se recomandă pentru rezolvarea rapidă a constipației. Pacienții pot fi sfătuiți să utilizeze cu același efect suplimentul de tărâțe de grâu.

Laxativele emoliente sunt uleiurile minerale (oleul de parafină) și sărurile de docusat. Uleiurile minerale se administrează oral sau prin clismă, penetrează bolul fecal și îi reduc consistența. Sunt laxative ușoare și eficiente, dacă sunt administrate în doză corespunzătoare. Utilizate timp îndelungat, pot interfera cu absorbția vitaminelor liposolubile, de aceea se preferă administrarea între prânzuri. Foarte rar, produc pneumonii prin aspirație sau reacții granulomatoase prin depunerea în ganglionii mezenterici, ileonul terminal sau ficat. Sărurile de docusat (dioctil sulfosuccinat de sodiu sau docusatul de sodiu, preparat sub formă de tablete, capsule sau soluție) sunt surfactanți anionici care reduc tensiunea de suprafață a fecalelor, facilitând penetrarea substanțelor apoase și a grăsimilor în fecale. Prin acest efect, ele reduc consistența scaunului și facilitează evacuarea acestuia.

Laxativele hiperosmolare sunt soluții mixte de electroliți ce conțin polietilenglicol și polizaharide neabsorbabile (lactuloză, lactitol, sorbitol, manitol). Polizaharidele sunt degradate de flora bacteriană din colon și eliberează acizi grași, hidrogen și bioxid de carbon, care măresc osmolaritatea scaunului și îi reduc pH-ul. Soluțiile conținând polietilenglicol sunt utilizate la pregătirea colonului pentru colonoscopie, dar pot fi folosite și pentru golirea colonului înainte de a iniția un program activ de combatere a constipației. Polietilenglicolul este osmotic activ fără a mări producția de gaze în intestin, fiind de aceea mai bine tolerat decât lactuloza. Sorbitolul și glicerina administrate intrarectal pot produce iritație rectală.

Laxativele saline mai frecvent utilizate sunt sulfatul de magneziu, hidroxidul de magneziu, fosfatul sau citratul de magneziu și sulfatul de sodiu. Acestea sunt cationi sau anioni relativ neabsorbabili, care acționează prin efect osmotic și măresc conținutul intraluminal de apă și volumul bolului fecal. Magneziul poate stimula peristaltismul intestinal și prin eliberarea de colecistokinină. În doze excesive, conduce la hipermagneziemie, de aceea trebuie administrat cu prudență la copii și la pacienții cu insuficiență renală.

Laxativele iritante (stimulante) includ oleul de ricin, antrachinonele și derivații de difenilmetan. Oleul de ricin este hidrolizat de lipazele enterale în acid ricinoleic, care stimulează secreția intestinală, reduce absorbția glucozei și crește motilitatea intestinală. Antrachinonele, considerate laxative naturale dată fiind originea lor vegetală *(cascara sagrada, senna, frangula, aloe, rhubarba* – Cortelax), sunt glicozide inactive, care trec neabsorbite prin intestinul subțire și sunt hidrolizate de bacteriile intestinale în produși activi. Efectul laxativ este realizat prin două mecanisme independente: stimularea motilității colonului cu accelerarea tranzitului, și alterarea absorbției/ stimularea secreției colonice cu acumularea de fluide și electroliți în intestin. Antrachinonele induc astfel o diaree apoasă asociată cu crampe intestinale. Antrachinonele sintetice (danthron) acționează direct atât asupra intestinului subțire, cât și asupra colonului. Danthronul în asociere cu sărurile de docusat este potențial hepatotoxic. Antrachinonele pot fi parțial resorbite din intestin și metabolizate în ficat, administrarea lor îndelungată determinând modificări de tip *pseudomelanosis coli;* depunerea de pigment brun asemănător lipofuscinei în mucoasa colonului este reversibilă la întreruperea tratamentului. *Pseudomelanosis coli* a fost considerată ca o leziune benignă, dar studii recente arată că această leziune sau abuzul de laxative antrachinonice ar fi asociate cu un risc crescut de neoplazie a colonului (12,13). Derivații de difenilmetan (fenolftaleina – Ciocolax, oxifenisatina – Fenisan, bisacodyl – Dulcolax) stimulează direct peristaltismul, inhibă absorbția clorului și a sodiului și măresc volumul bolului fecal. Au dezavantajul că sunt parțial resorbite (fenolftaleina în proporție de 15%), pot produce reacții cutanate de intoleranță (rash) și sunt hepatotoxice.

În constipația de evacuare se poate recurge la declanșarea reflexului de defecare prin stimularea presoceptorilor din mucoasa rectală cu supozitoare cu degajare carbogazoasă sau stimulând sensibilitatea anorectală cu supozitoare de glicerină, cu efect iritant.

Folosirea îndelungată și îndeosebi abuzul de laxative trebuie să fie evitate, deoarece acestea pot accentua în timp constipația: mărind progresiv pragul de sensibilitate a colonului la excitația produsă de ele, laxativele conduc la pierderea reflexului de defecare. Laxativele iritante pot stimula contracțiile segmentare sau pot produce diaree cu pierdere de potasiu, ambele accentuând constipația (hipopotasemia reduce tonusul musculaturii colonului).

Prokineticele reprezintă o clasă de medicamente ce stimulează peristaltismul gastrointestinal, favorizând scurtarea timpului de tranzit intestinal. Au fost recent utilizate în constipația refractară, cu efect stimulant asupra peristaltismului, dar insuficient evaluate în trialuri: *colchicina* (alcaloid natural cu efect prokinetic sugerat de instalarea diareei ca reacție adversă la administrarea sa) (14) și *misoprostolul* (analog sintetic al prostglandinei E1) (15).

În constipația spastică, dureroasă, se pot administra antispasticele și anticolinergicele. În nevroză sau depresie se administrează tranchilizante, antidepresive și anxiolitice. Se vor selecta medicamente ce nu accentuează constipația.

Este în general contraindicată administrarea în constipație a enzimelor pancreatice sau a preparatelor ce conțin celuloză: reducând reziduurile vegetale în colon, acestea deprimă peristaltismul intestinal.

Prezența fecalomului poate impune, mai ales la bolnavii debilitați, cu forță de expulzie redusă, evacuarea mecanică, digitală sau instrumentală a rectului. Clismele evacuatorii cu substanțe emoliente sau cu saline pot fi uneori utile. Evacuarea poate fi ușurată prin dilatația anusului sub anestezie generală. Doar în cazuri extreme este necesară intervenția chirurgicală.

Tratamentul chirurgical este rezervat constipațiilor secundare prin obstrucție. Foarte rar este luat în discuție în constipația cronică idiopatică. În atonia foarte exprimată (inerția colonului) s-au obținut rezultate bune prin colectomia subtotală cu anastomoză ileorectală. Rezecțiile de colon (anastomoză cecorectală sau ileosigmoidă) dau rezultate nesatisfăcătoare. Corectarea prolapsului, rectocelului sau a invaginației poate ameliora simptomele locale, dar nu și constipația.

Profilaxie

Profilaxia primară se referă la respectarea măsurilor generale privind igiena defecației, alimentația rațională cu conținut bogat în fibre vegetale și aport suficient de fluide și combaterea sedentarismului. Profilaxia secundară urmărește prevenirea recidivei constipației și se realizează individualizat. Combaterea abuzului de laxative este o măsură utilă în acest scop.

Bibliografie

1. Kumar D, Bartolo D, Devroede G et al. Symposium on constipation. Int J Colorect Dis 1992; 7: 47-67.

2. Wald A. Approach to the patient with constipation. In Yamada T, Alpers DH, Powell DW, Owyang C, Silverstein FE eds. *Textbook of Gastroenterology,* ed. 2-a. Philadelphia: JB Lippincott Co 1995: 864-880.

3. Sweeney M. Constipation. Diagnosis and treatment. Home Care Provider 1997; 2: 250-255.

4. Acalovschi M. Constipația. In: Grigorescu M, Pascu O. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed. Tehnică 1996: 117-132.

5. Lennard-Jones JE. Constipation. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Philadelphia: WB Saunders Co 1998; 174-197.

6. Glia A, Lindberg G, Nilsson LH, Mihocsa L, Akerlund JE. Clinical value of symptom assessment in patients with constipation. Dis Colon Rectum 1999; 42: 1401-1408.

7. Phillips SF. Motility disorders of the colon. In Yamada T, Alpers DH, Powell DW, Owyang C, Silverstein FE eds. *Textbook of Gastroenterology,* ed. 2-a. Philadelphia: JB Lippincott Co 1995: 1867-1875.

8. Schiefer B, Stange EF. Motilitaetsdiagnostik bei chronischer Obstipation. Zbl Chir 1999; 124: 775-783.

9. Healy JC, Halligan S, Reznek RH et al. Dynamic MRI imaging compared with evacuation proctography when evaluating anorectal configuration and pelvic floor movement. Am J Roentgenol 1997; 169: 775-779.

10. Rao SS. The technical aspects of biofeedback therapy for defecation disorders. Gastroenterologist 1998; 6: 96-103.

11. Heymen S, Wexner SD, Vickers D, Noguera JJ, Weiss EG, Pikarsky AJ. Prospective, randomized trial comparing four biofeedback techniques for patients with constipation. Dis Colon Rectum 1999; 42: 1388-1393.

12. Siegers CP, Von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Antranoid laxative abuse – a risk for colorectal cancer ? Gut 1993; 34: 1099-1101.

13. Morgenstern L, Shemen L, Allen W, Amodeo P, Michel SL. Melanosis coli. Changes in appearance when associated with colonic neoplasia. Arch Surg 1983; 118: 62-64.

14. Verne GN, Eaker EY, Davis RH, Sninsky CA. Colchicine is an effective treatment for patients with chronic constipation: an open-label trial. Dig Dis Sci 1997; 42: 1959-1963.

15. Roarty TP, Weber F, Soykan I, McCallum RW. Misoprostol in the treatment of chronic refractory constipation: results of a long-term open label trial. Alim Pharmacol Ther 1997; 11: 1059-1066.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

Anton Drăghici

Cadru nosologic

Hemoragia digestivă (HD), adică pierderea de sânge la nivelul tubului digestiv, este un sindrom care poate avea cauze multiple, localizate de-a lungul întregului tract digestiv (de la cavitatea bucală până la orificiul anal) și la nivelul organelor sale anexe (1,3).

Clasificarea cel mai des folosită a HD este în HD superioară (HDS) și HD inferioară (HDI), în funcție de simptomele și semnele de început ale afecțiunii, care sunt cel mai adesea caracteristice unei origini cu localizare superioară sau inferioară a sângerării (2). Limita dintre sediile celor două surse de sângerare este considerată joncțiunea duodenojejunală, adică ligamentul lui Treitz (1,2,3, 4,5,6).

Clinic, HD se pot prezenta sub formă acută sau cronică. Aceasta din urmă apare adesea sub formă ocultă, manifestată clinic ca anemie hipocromă și evidențiabilă prin testele de sângerare ocultă în scaun (Gregersen, guaiac).

HD acute sunt cele care ne interesează în mod deosebit datorită faptului că reprezintă adesea o mare urgență, o complicație ce poate pune în pericol viața bolnavului, iar pe de altă parte, pot fi dovada unei boli severe care trebuie rapid depistată și tratată (1).

HD acute se manifestă clinic prin hematemeză (vărsături cu sânge), melenă (scaune cu sânge digerat) și rectoragie sau hematochezie (eliminarea de sânge roșu, nedigerat, pe cale anorectală).

Epidemiologie

Hemoragiile digestive sunt una dintre cauzele cele mai frecvente de spitalizare, incidența acesteia fiind de aproximativ 120-130/100.000 persoane pe an (7,8).

Mortalitatea prin HD este încă ridicată, de aproximativ 8-12%, și a rămas neschimbată în ultimele 4-6 decenii (1,2,3,4), în ciuda progreselor însemnate ale posibilităților de diagnostic și tratament ale HD. Totuși, lipsa de îmbunătățire a prognosticului în HD, după indicii de mai sus, este numai aparentă, având în vedere că media de vârstă a bolnavilor tratați și salvați a crescut mult, de asemenea a crescut în aceeași perioadă incidența și gravitatea bolilor asociate pe care le prezintă acești bolnavi (1).

Etiologie

Cauzele HD sunt numeroase și, în general, se împart în frecvente și rare.

Leziunile cel mai des întâlnite care produc HDS sunt ulcerul duodenal și gastric, gastrita și/ sau duodenita erozivă hemoragică, varicele esofagiene, sindromul Mallony-Weiss și esofagita erozivă; aceste sunt cauze HDS la peste 95% dintre cazuri (4).

Cauzele cel mai des întâlnite de HDI sunt cancerul de colon, boala diverticulară, polipii colonului, boala inflamatorie a intestinului, hemoroizii, fisurile anale și angiodisplazia (5).

Patogeneză

Factorii principali care conduc la apariția semnelor clinice în urma sângerării sunt cantitatea de sânge pierdut și rapiditatea acestei pierderi (1,2,4, 5,6). De exemplu, pierderea unei cantități de sub 500 ml de sânge poate să nu conducă la apariția de manifestări clinice; în schimb, pierderea a peste 1500 ml duce la apariția șocului hemoragic (2,4,5). Fenomenele posthemoragice sunt mai severe dacă sângerarea se face în timp scurt sau dacă apare pe un fond de anemie anterioară.

În prima fază, pierderea de sânge se compensează prin vasoconstricție. Clinic, bolnavul devine palid, prezintă transpirații reci (inițial numai la extremități), tahipnee, tahicardie, iar cantitatea de urină se reduce. Mecanismul acestor modificări este eliberarea de catecolamine, care reduc microcirculația la nivelul organelor care nu sunt vitale supraviețuirii imediate (rinichii, musculatură, piele), prin închiderea sfincterelor precapilare și menținerea astfel a presiunii arteriale. Tahipneea și bradicardia conduc la creșterea pH-ului și astfel apare alcaloză.

În faza a doua, în general după 3-6 ore, dacă hemoragia continuă și nu se intervine terapeutic eficient, apare vasodilatație și șocul devine ireversibil. Mecanismul responsabil este deschiderea sfincterelor precapilare, din care cauză pătrund metaboliții toxici din țesuturile ischemiate (prin hipovolemie) în circulația generală. Urmarea acestei vasodilatații este sechestrarea volumului circulant la periferie și prăbușirea tensiunii arteriale; din cauza metaboliților toxici pH-ul scade brusc și apare acidoză (metabolică). În acest timp bolnavul este imobil, transpirat, are cianoză la extremități, prezintă tahicardie, pulsul este slab și rapid. Reducerea drastică a circulației venoase și dezechilibrul electrolitic induc apoi fibrilație ventriculară și stop cardiorespirator (2).

Acesta este motivul pentru care toți pacienții cu sângerare și semne de hipovolemie (tahicardie, tahipnee, vasoconstricție periferică, transpirații reci) necesită o urmărire atentă, continuă și o corectare cât mai rapidă (1,2,3,4).

Tablou clinic

HD acută se manifestă sub formă de hematemeză, melenă și rectoragii (hematochezie).

Hematemeza este vărsătura cu sânge. Culoarea sângelui vărsat depinde de mărimea sângerării și de durata contactului sângelui cu acidul clorhidric. Sângele vărsat este roșu aprins dacă hemoragia este recentă, destul de abundentă și nu a stat în contact cu acidul clorhidric. Vărsătura poate fi cu sânge roșu închis sau brun dacă a fost în contact cu acidul clorhidric și enzime digestive. Termenul de vărsătură „în zaț de cafea" se folosește pentru hematemeză cu cheaguri de sânge și sânge degradat de acidul clorhidric. Acidul clorhidric transformă hemoglobina roșie în hematină de culoare brună. Hematemeza are semnificația unei surse de sângerare localizată proximal de ligamentul lui Treitz. Apariția sa bruscă în cantitatea mare pledează pentru o sursă arterială ori variceală (1,2,3,4,5,6). De obicei hematemeza este urmată de melenă.

Melena este eliminarea de scaune negre, ca smoala, strălucitoare, aderente și rău mirositoare, datorită conținutului de sânge digerat. Este nevoie de cel puțin 50 ml de sânge pentru apariția unui scaun de melenă, iar alții estimează că este nevoie de 100-200ml de sânge (5). Originea sângelui în scaunul de melenă poate fi superioară (proximal de ligamentul lui Treitz) sau inferioară: intestin subțire sau colonul drept. Sângele care are origine în ansele ileale sau în colonul drept duce la apariția de scaune de culoare brun-roșcată (2).

Scaunul de melenă trebuie deosebit de scaunul negru, de obicei cu nuanță cenușie, negativ la testele de laborator pentru sângerare, care apare după medicație cu fier sau bismut sau după variate alimente (sângerete, afine etc.).

Melena este însoțită de hematemeză la mai puțin de jumătate dintre cazuri (2).

Rectoragia (hematochezia) este eliminarea de sânge roșu pe cale anală. Rectoragia indică de obicei o sursă de sângerare inferioară (colon, rect), însă trebuie avut în vedere că o sângerare superioară abundentă împreună cu un tranzit intestinal rapid (3-4 ore) poate produce rectoragie (1,2,3,4). Sângerarea din colonul distal, rect și anus produce rectoragie cu sânge roșu deschis. Rectoragia este cu sânge roșu mai închis la culoare dacă sursa hemoragiei este în colonul proximal. Hemoragia de origine cecală sau din colonul ascendent poate apărea ca scaun negru, însă nu este strălucitor și aderent, iar în vasul alb de toaletă există adesea o zonă îngustă roșie în jurul scaunului (4).

Diagnostic

Strategia diagnosticului HD necesită clarificarea rapidă a următoarelor elemente: recunoașterea HD, precizarea sediului sângerării, evaluarea gravității sale, dacă este în curs sau oprită, precizarea etiologiei hemoragiei și a factorilor de risc pentru pacient (1,6).

Recunoașterea prezenței HD este ușoară când se poate constata exteriorizarea sigură a sângelui pe cale superioară sau inferioară. Poate fi dificilă

diferențierea de hemoragiile orofaringiene și respiratorii sau precizarea HD de cauză biliară sau pancreatică. Erori în exces pot rezulta, așa cum am arătat, din modificările de culoare nehemoragice ale vărsăturilor sau scaunelor (alimentare sau medicamentoase, conținut crescut de biliverdină). Erorile în minus pot să apară în special în prima fază a HD, până apare eliminarea sângelui.

Certificarea prezenței HD impune efectuarea sistematică a tușeului rectal (apare pe mănușă scaun de melenă sau sânge roșu) și la nevoie a tubajului gastric (acesta poate preciza și topografia HD). Confirmarea de laborator, clinică a hemoragiei (reacția Gregersen, teste rapide pentru hemoglobin-peroxidază) are valoare numai dacă este intens pozitivă, întrucât nu s-a respectat dieta restrictivă.

Precizarea sediului HD implică în prima etapă diferențierea HD superioare de cea inferioară. Răspunsul se obține adesea ușor, prezența hematemezei find dovadă de localizare superioară a sângerării, sediul fiind proximal de unghiul Treitz.

În prezența hematocheziei (anorectoragiei) sau a melenei sediul leziunii poate fi superior (tranzitul accelerat, în medie sub 3-4 ore, fiind cauza apariției sângelui roșu în scaun) sau inferior. Aspirația nazogastrică poate contribui la lămurirea sediului leziunii hemoragice. Prezența sângelui în aspirat indică sediul sângerării deasupra unghiului Treitz, pe când absența sa la pacientul care tocmai a avut scaun negru, sau a prezentat o sângerare rectală masivă, exclude aproape sigur esofagul și stomacul ca surse de hemoragie, însă nu și duodenul (sângerarea chiar mare din duoden poate să nu reflueze în stomac) (3).

Sunt posibile, rar, sângerări multiple, etajate. În prezența leziunilor bipolare cu risc hemoragic (polipi, varice esofagiene, hemoroizi, ulcer cunoscut din antecedente) precizarea leziunii hemoragice se face în funcție de explorări gastrointestinale complete, în special prin endoscopie.

Evaluarea gradului hemoragiei este importantă pentru ierarhizarea măsurilor terapeutice. Criteriile clinice și de laborator ne ajută să delimităm:

- *hemoragii ușoare* (sub 500 ml): nu sunt prezente simptome subiective de anemie și modificări hemodinamice; acestea pot surveni totuși, în funcție de ritmul sângerării, de reactivitatea psihovegetativă și de eventuala anemie anterioară sângerării;
- *hemoragii medii* (între 500-1000 ml): este prezent sindrom anemic evident, cu amețeli, astenie, tahicardie, eventual lipotimie la ridicarea în ortostatism; pulsul este bine bătut, deși tensiunea arterială scade;
- *hemoragii severe* (peste 1000-1500 ml): apare stare de șoc, cu transpirații reci, puls filiform, prăbușirea tensiunii arteriale, bolnavul este agitat, anxios, apoi devine obnubilat până la pierderea cunoștinței.

Se apreciază că pierderile de sânge de peste 1000 ml evoluează cu TA sistolică sub 100 mmHg, puls peste 100/min, hemogobină sub 11g% și azotul ureic peste 40 mg%. Manifestările clinice pot fi amplificate de reactivitatea vegetativă, prezența unei anemii de fond sau a unor boli asociate, respiratorii, cardiovasculare, renale.

Diagnosticul de gravitate al HD implică și evaluarea prognostică, privind evoluția și letalitatea: HD cu risc redus sau crescut.

Factorii de risc crescut sunt reprezentați de:

- vârstă, mai ales peste 60 de ani (teren cardiovascular patologic, medicație potențial agravantă etc.);
- bolile asociate (cardiace, renale, pulmonare, hepatice, metabolice);
- boli cauzale severe (ciroză, neoplasme etc.);
- hemoragiile trenante sau recidivante.

Orientarea privind continuarea sau oprirea hemoragiei se face după:

- examenul produselor de secreție;
- debitul urinar;
- parametrii hemodinamici (puls, TA, PVC);
- gradul anemiei, leucocitoză;
- azotul ureic, creatinina etc.

Precizarea etiologiei HD este esențială pentru conduita terapeutică. Șansa elucidării diagnosticului cauzal este maximă în primele 24-48 ore, în special în plină hemoragie. Metodele moderne de explorare, în special endoscopia digestivă, permit precizarea sediului și gravității hemoragiei, a leziunii cauzale și totodată aplicarea unor metode de hemostază, ceea ce a schimbat mult evoluția naturală a HD, reducând necesitatea de spitalizare, de transfuzii, de intervenții chirurgicale de urgență și, implicit, mortalitatea (10,11,21,29,30,32,33).

Hemoragia digestivă superioară

Hemoragia digestivă superioară (HDS) este produsă de leziuni care sângerează, situate proximal de unghiul lui Treitz (joncțiunea duodeno-jejunală) și se manifestă clinic prin hematemeză și/sau melenă sau hematochezie (în cazul HDS masive cu tranzit intestinal accelerat).

Studii pe serii mari (1,4) au arătat că HDS este de cel puțin 2-3 ori mai frecventă decât HD inferioară (21). De altfel, în cazul rectoragiei se afirmă că, după hemoroizi, HDS este a doua cauză ca frecvență a hematocheziei (3).

Epidemiologie

Incidența HDS este înaltă, ea reprezintă în SUA 150 la 100.000 locuitori, cu 1,1 milioane internări pe an și o mortalitate între 10 și 14% (2,3,7,8). Mortalitatea prin HDS se consideră neschimbată în ultimele 3-4 decenii, în ciuda progreselor evidente în diagnosticul și tratamentul acestei grave complicații. Așa cum am arătat mai sus, deși această părere este larg acceptată, totuși mulți autori recunosc că diagnosticul precoce al cauzei sângerării și hemostaza endoscopică au redus necesitatea spitalizării, a transfuziilor de sânge și a intervențiilor chirurgicale de urgență, deci implicit și mortalitatea, mai ales dacă ținem cont că vârsta medie a pacienților cu HDS este mult avansată față de acum 40 de ani și astfel, global, și riscurile sunt mult mai mari decât atunci. În plus, sunt boli cauzale de HDS grave (ciroza hepatică, cancerul, ulcere de stres, pancreatita acută etc.) sau boli asociate severe (cardiovasculare, insuficiență renală, boli pulmonare, metabolice etc.) care pot fi puțin sau deloc influențate și grevează asupra mortalității prin HDS.

De fapt, în patologia HDS interesează cele 10-20% dintre ele care nu se opresc spontan, care sunt masive sau recidivează (3,4,5).

Etiologie

Cauzele HDS sunt foarte numeroase (tabelul I). HDS este produsă la peste 95% dintre cazuri, în ordinea frecvenței, de ulcerul duodenal, de eroziunile gastrice, de cancerul gastric, de varice esofagiene, de sindromul Mallory-Weiss, de esofagită și de duodenită erozivă (1,3,8). Această afirmație rezultă și din studiul a 2225 pacienți cu HDS efectuat de Societatea Americană de Endoscopie gastrointestinală (4).

Tabelul I

Clasificarea cauzelor HDS (modificat după 4)

Boli ale tubului digestiv	• ***Boli multisistemice***
• ***Boli ale esofagului***	SIDA
Varice esogastrice	Amiloidoza
Esofagită	Mielomul multiplu
Ulcer esofagian	Sarcoidoza
Sindrom Mallory-Weiss	Uremia
Tumori maligne și benigne	Infecții sistemice
Alte leziuni	Boli cardiace
	Boala gastroduodenală ischemică
• ***Boli ale stomacului și duodenului***	Sarcomul Kaposi
Ulcer cronic duodenal și gastric	Bolile de colagen
Ulcer acut de stres	Neurofibromatoza multiplă
Eroziuni gastrice	Boli diverse
Gastrită	
Ulcer anastomotic (peptic postoperator)	**Boli ale sângelui și vaselor sangvine**
Cancer gastric	
Tumori gastrice benigne	• ***Boli ale sîngelui***
Hernia hiatală	Policitemia vera rubra
Traumatism	Leucemia și limfoamele
Corpi străini	Anemia pernicioasă
Prolaps al mucoasei gastrice în duoden	Purpure trombocitopenice
Ruptură de vas sclerotic	Purpura netrombocitopenică (alergică, sindromul Schonlein-Henoch)
Ectazia vasculară gastrică antrală	Trombocitopatia și trombastenia
Diverticul gastric	Boala Von Willebrand
Infecții specifice	Sensibilitate la eritrocite proprii
Țesut pancreatic heterotopic	Hemofilia A
Boli gastrice diverse	Hemofilia B
Hemoragie postoperatorie	Hipoprotrombinemia
Duodenită	Afibrinogenemia și disfibrinogenemia
Diverticul duodenal	Coagularea intravasculară diseminată
Tumori duodenale	
Afectări duodenale diverse	• ***Boli ale vaselor sangvine***
	Telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler-Weber)
Boli ale organelor vecine	*Pseudoxanthoma elasticum* (sindromul Gronblad-Strendberg)
Sânge înghițit	Malformații vasculare difuze
Anevrism, tumoră sau abces rupte	Malformații hemangiomatoase cavernoase *(„blue rubber bleb nevus")*
Boli ale căilor biliare	Boala Ehlers-Danlos
Boli ale pancreasului	Alte malformații vasculare rare
Boli ale ficatului	

Desigur, au fost comunicate și cauze rare, sau extrem de rare de HDS: diverticul duodenal intraluminal (14,23), somatostatinomul duodenal (15), fistulele duodeno-cave (10) sau anevrismul de aortă abdominală perforat în duoden (17).

Cauzele HDS în experiența serviciului de endoscopie al Clinicii Medicale III la 412 bolnavi, examinați într-un interval de 4 ani sunt prezentate în fig.1.

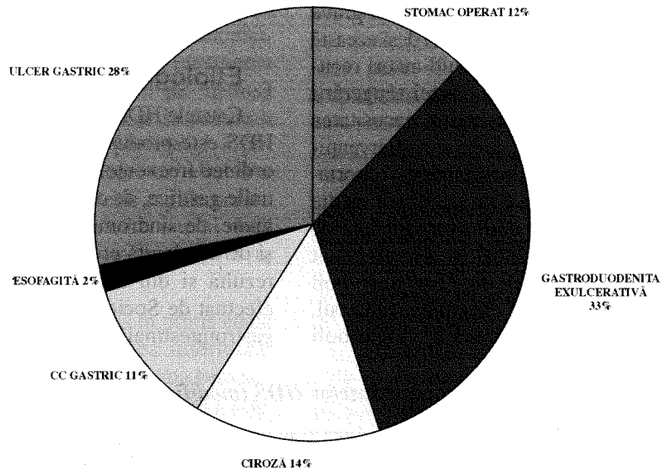


Fig. 1. Cauzele HDS în experiența serviciului de endoscopie al Clinicii Medicale III Cluj-Napoca (1981-1984).

Patogeneză

Mecanismele patogenetice induse de HD în general sunt valabile și pentru HDS și pot fi completate cu următoarele:

Leziunile mucoasei digestive la pacienții din serviciile de terapie intensivă, prezente în proporție de 40 la 100%, sunt date mai ales de hipersecreția gastrică de acid, de reflux biliar, de scăderea mijloacelor de apărare ale mucoasei și de ischemia mucoasei digestive.

Modalitatea de inducere a hemoragiilor digestive prin consumul de antiinflamatoare nesteroide (AINS) este destul de puțin cunoscută. Unul dintre mecanismele patogenetice în acest caz este inhibiția activității plachetare asociată cu o prelungire anormală, dar reversibilă a timpului de sângerare la indivizii susceptibili, care folosesc aspirină (18). Alte mecanisme patogenetice implicate în acțiunea AINS sunt: inhibiția secreției de prostaglandine, alterarea stratului de bicarbonat, retrodifuziunea ionilor de hidrogen, excesul de mediatori ai inflamației, stresul oxidativ, tulburări circulatorii intramucoase (19).

Trebuie menționat și mecanismul de favorizare, de către HDS, a encefalopatiei hepatice; HDS produce concentrații crescute de uree la pacienții cu funcție hepatică normală, în schimb la cei cu funcție hepatică deficitară determină concentrații mari de amoniu, care contribuie la apariția encefalopatiei hepatice (20).

Tablou clinic

Subiectiv, bolnavul poate să nu aibă acuze (dacă hemoragia nu este mare, adică peste 500 ml); pe lângă hematemeză, melenă și rectoragie, așa cum au fost descrise la partea generală despre HD, tabloul clinic trebuie completat cu următoarele elemente:

Până când hemoragia nu se exteriorizează, bolnavul se poate prezenta cu semne de anemie (ameteli, palpitații, paloare etc.) sau dacă hemoragia survine la un bolnav cu cardiopatie ischemică, se poate prezenta cu angină pectorală, infarct miocardic (adesea nedureros !) sau semne de insuficiență cardiacă (3,5).

În sângerări cantitativ mai reduse pot fi prezente numai modificări ortostatice ale pulsului și TA (semnificativă este scăderea TA cu sau peste 10 mmHg și o creștere a frecvenței pulsului cu peste 10 bătăi/minut).

Examenul obiectiv general poate evidenția paloare; totdeauna trebuie căutate semne ale unor boli care se pot însoți de sângerare *(pseudoxanthoma elasticum,* telangiectazia Rendu-Osler-Weber, boli hepatice etc.). Cavitatea bucală și nazală, faringele trebuie inspectate cu atenție pentru a exclude o hemoragie la acest nivel, sângele putând fi înghițit. Se caută semne de traumatism (5).

În primele 2 zile poate apărea febră de 38-39° C.

Examenul obiectiv cardiovascular trebuie efectuat cu atenție, întrucât pulsul și TA sunt ghidul cel mai bun, superior simptomelor pentru monitorizarea răspunsului la sângerare, dacă aceasta s-a oprit sau continuă (3). Atenție la aspectul venelor periferice, dacă sunt destinse sau colabate !

Examenul abdomenului trebuie să urmărească prezența eventualelor semne de hepatopatie (hepatosau/și splenomegalie, ascită, circulație colaterală, steluțe vasculare); HDS induce intensificarea peristaltismului intestinal, cu zgomote hidroaerice intense periombilicale; HD inferioară nu crește activitatea peristaltică intestinală.

Nu trebuie pierdut din vedere că HDS mari pot agrava boli asociate: insuficiența cardiacă, ciroza hepatică (pot apărea encefalopatie sau sindrom hepato-renal), diabetul zaharat, insuficiența renală, boală pulmonară cronică etc.) (15).

Explorări diagnostice

Evaluarea stării hemodinamice a pacientului și eventuala sa corectare concomitentă (perfuzii sau transfuzii) trebuie să fie primul pas în atitudinea față de un bolnav cu HDS.

Foarte importantă este instalarea timpurie a uneia sau a două linii de perfuzie intravenoasă și recoltarea de sânge pentru examinări hematologice și biochimice (uree, creatinină, glicemie, transaminaze, bilirubina etc.) (1,2,3,4).

Hematocritul, în primele 8-24 sau chiar 72 de ore, poate să nu aibă valoare prea mare, datorită hemodiluției care se produce. Mai sigur este că hemoragia nu continuă și nu este amenințătoare dacă hematocritul rămâne normal (3).

Leucocitele periferice cresc ca răspuns la sângerarea mare, în general la 16.000-20.000/mmc. Revenirea lor la normal sugerează de obicei că sângerarea s-a oprit (3).

Azotul ureic sangvin este și el un indiciu bun al severității și persistenței HDS. În general revine la normal după 12 ore de la oprirea sângerării. Creșterea azotului ureic, în prezența unei funcții hepatice normale, până la 80 mg%, indică o cauză prerenală (hipovolemie), pe când peste această valoare se pune în discuție existența unei suferințe renale cronice. În azotemia de origine pur alimentară creatinina serică nu crește (3,4).

La bolnavii cu vărsături, diaree, cu hemoragie mare și șoc trebuie urmărit și nivelul electroliților serici și al echilibrului acido-bazic.

Aspirația nasogastrică aduce elemente pozitive în favoarea HDS dacă este sânge în aspirat. Dacă este negativă, nu este absolut sigur că nu este HDS (în 10% poate fi fals negativă pentru HDS !). Sângele roșu în aspirat indică HDS activă, zațul de cafea că hemoragia este lentă sau s-a oprit. Aspiratul nasogastric poate ajuta la urmărirea stării sângerării (3,4,5). În prezența hematemezei, după unii nu este indicată aspirația nasogastrică, decât eventual pentru lavaj în vederea endoscopiei (2,3).

Endoscopia digestivă proximală este, fără îndoială, examinarea de primă linie pentru diagnosticul etiologic al HDS, oferind, de asemenea, și posibilități de tratament hemostatic (prin injectare, coagulare termică sau laser). În general este indicat să se facă în primele 12-24 ore de la internarea bolnavului în spital, după primele măsuri de evaluare și tratament al stării hemodinamice a bolnavului (1,2,3,4,5,6,21,22).

Endoscopia esogastroduodenală, efectuabilă și în plină hemoragie, arată prezența sângerării, mărimea ei, și în 85-90% dintre cazuri, evidențiază leziunea cauzatoare (1,2,3,4,5,6). Prezența sângelui proaspăt, uneori sub formă de jet sau difuz, în pânză sau prezența unui cheag aderent la nivelul leziunii, arată că aceasta este responsabilă pentru sângerare. Acest lucru este deosebit de important în cazul leziunilor asociate: varice esofagiene, ulcer, gastrită erozivă, fiecare dintre ele putând fi cauză de sângerare, dar de obicei numai una este responsabilă de aceasta, ceea ce se stabilește la examenul endoscopic.

Clasificarea lui Forrest (1974) este cel mai des folosită pentru activitatea hemoragică (1,6):

Tabelul II

Stadiile Forrest ale HDS la examenul endoscopic

Activitatea hemoragică	Stadiu	Criterii
Hemoragie activă	Ia Ib	– sângerare în jet – sângerare difuză (în pânză, laminară)
Hemoragie recentă	II	– cheaguri, vase vizibile, membrane hematice
Fără hemoragie	III	– leziuni fără stigmatele de mai sus – fără leziuni

Aspectul endoscopic al unui ulcer are și semnificație prognostică privind oprirea sângerării sau eventuala sa continuare sau recidivă (3,4,24) conform tabelului III.

Imaginea de vas vizibil se poate confunda cu un cheag organizat (3,4).

Gastrita hemoragică apare cu eroziuni multiple care sângerează sau sunt acoperite cu cruste hematice.

Varicele esofagiene sunt responsabile adesea de HDS masive cu șoc și mortalitate ridicată (30% și peste), în general pe ultimii 5 cm ai esofagului (90%), unde dilatațiile varicoase sunt în contact

direct cu mucoasa (lipsește țesutul celular lax), în principal prin ruptura dilatațiilor varicoase (6) în cadrul puseelor de hipertensiune portală.

Tabelul III

Aspectul ulcerului și ratele de recidivă a HDS (3)

Aspectul ulcerului endoscopic	Rata recidivei
– ulcer cu bază clară	5%
– ulcer cu pată pigmentară plată, roșie, purpurie, brună sau neagră	10%
– ulcer cu cheag aderent	22%
– ulcer cu vas vizibil: proeminență roșie, albastră sau albă, în crater	43%
– ulcer cu sângerare activă (în pânză sau în jet)	55%

Factori de risc pentru hemoragie variceală, observabilă endoscopic, sunt considerați:

- varicele de calibru mare;
- varicele mari gastrice;
- varicele cu semne roșii: macule roșii, puncte roșii, congestie difuză, eroziuni.

Întrucât nu toți bolnavii cu ciroză sângerează din varice, în proporții variabile, în prezența varicelor, pot sângera din ulcer, din gastrită erozivă (1,4,6). Într-un studiu pe 100 bolnavi cu ciroză și HDS am găsit că 54% au sângerat din varice esogastrice, 28% din gastrită erozivă, 14% din ulcer gastric sau duodenal și 4% din cancer gastric (1).

În cazul absenței leziunilor hemoragice mai sus menționate trebuie efectuat examenul endoscopic cu mare atenție, uneori repetat, pentru a se putea evidenția alte cauze, mai rare, de hemoragie (ulcer Dieulafoy, telangiectazii etc.).

Examenul radiologic baritat nu se indică în explorarea HDS acute, întrucât nu poate evidenția cu acuratețe adecvată leziunea hemoragică, putând în plus împiedica efectuarea endoscopiei sau a arteriografiei ulterioare (1,3,4,5).

Arteriografia se face atunci când examenul endoscopic nu a putut evidenția cauza sângerării sau când hemoragia este prea mare; condiția reușitei este ca debitul sângerării să fie între 0,5 și 1,5ml/min. Pentru HDS se face arteriografia trunchiului celiac, iar localizarea sângerării apare prin extravazarea substanței de contrast. Metoda oferă și posibilitatea injectării de substanțe vasoconstrictoare la locul sângerării sau embolizarea vasului care sângerează. Se poate aplica și persoanelor cu HDS severă cu risc mare (2,3,4,5). În cele mai multe cazuri endoscopia trebuie să preceadă angiografia, mai ales când se bănuiește o hemoragie la nivelul esofagului (4).

Scintigrafia prin injectare i.v. de coloid sau eritrocite marcate cu Tc^{99m} are aceleași indicații ca și arteriografia, dar este mai sensibilă, fiind nevoie numai de o pierdere de sânge de 0,1 ml/min pentru ca substanța radioactivă să se acumuleze la locul sângerării (2,4,5).

Forme clinice

Acestea sunt ușoare, medii și severe și au fost discutate la strategia diagnosticului unei HDS.

Trebuie acordată atenția cuvenită și HDS ușoare și medii, întrucât ceea ce pare a fi așa, în ore sau chiar după o zi poate deveni masivă (4). Dacă recidiva este tot ușoară, totuși semnificația ei este mai serioasă decât a fost inițial (1,4).

Forma de hemoragie masivă sau severă se referă la pacientul care este în șoc hipovolemic, cu o concentrație de hemoglobină sub 8 g%, cu sub 3 mil. de eritrocite/mm^3, cu o pierdere în medie de 40% din volumul sangvin normal. Se apreciază că 1 din 5 pacienți cu hematemeză se găsesc în această situație (4).

Evoluție. Complicații

Între 70 și 90% din HDS se opresc spontan (3,4,5,7,27). Întrucât nu avem criterii absolut sigure de oprire definitivă a hemoragiei și a HDS medii și ușoare, după ce sunt oprite, trebuie urmărite un timp și trebuie luate măsurile de profilaxie secundară (1,4), deși sunt autori care se străduiesc să externeze bolnavii cu HDS după o zi de spitalizare, pentru a scădea costurile (21).

Comparând ulcerele *H. pylori* pozitive cu cele *H. pylori* negative, unii autori au observat că acestea din urmă sunt mai agresive, caracterizate prin rate de recurență mai înalte și risc crescut de sângerare și perforație.

Restul pacienților la care HDS nu se oprește spontan se împart în 10% care sângerează în continuare și cei aproximativ 20% la care hemoragia recidivează în primele 24-72 de ore.

Mortalitatea și probabilitatea de recidivă a HDS sunt în relație cu stigmatele de sângerare ale ulcerului (Forrest) arătate mai sus, cu procentele de recidivă, și cu variate aspecte clinice și de laborator, factorii de gravitate fiind: hematemeza, valori inițiale scăzute ale hemoglobinei, semnele de șoc, prezența de coagulopatie și de boală hepatică (7).

Complicațiile HDS sunt reprezentate de encefalopatia hepatică și insuficiența hepato-renală pe care le poate induce la bolnavii cu ciroză hepatică, angina pectorală, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă pe care le poate declanșa la bolnavii care suferă de cardiopatie ischemică, agravarea suferinței renale sau pulmonare la pacienții care au asociate astfel de boli cronice (3, 5,20).

Diagnostic

Problemele de diagnostic pozitiv și diferențial al HDS au fost discutate anterior la strategia diagnosticului HD.

Trebuie subliniat faptul deosebit de important că, deși antecedentele, examenul obiectiv și diagnostice anterioare verificabile pot pleda în oarecare măsură pentru o etiologie anume a episodului actual de HDS (antecedente și fenomene dispeptice ulceroase, disfagia, diagnostic de boală hepatică cronică etc.), *fiecare episod de HDS trebuie tratat ca și când ar fi primul* (3).

Prognostic

Acesta depinde de o serie de factori, în general cei cunoscuți ca reprezentând risc crescut pentru bolnavii cu HDS, prezentați în parte și mai sus (1,7,24,26):

- vârsta peste 60 de ani;
- absența în anamneză a tulburărilor digestive și a administrării recente de aspirină;
- TA sistolică la internare: dacă este sub 80 mmHg, evoluția este fatală în 33% dintre cazuri;
- numărul de hemoragii în timpul spitalizării: cei care continuă să sângereze prezintă o mortalitate de 30%;
- boală cauzală: varicele esofagiene hemoragice dau o mortalitate de 43,1%, cancerul gastric hemoragic de 30,8%, ulcerul anastomotic de 21%, ulcerul gastric hemoragic de 9,3%, iar cel duodenal de 5,6%;
- prezența de boli asociate: cardiace, renale, pulmonare, hepatice;
- absența ingestiei de alcool;
- tipul de tratament de urgență efectuat bolnavilor cu hemoragie variceală.

Mortalitatea medie globală prin HDS se consideră aproximativ aceeași în ultimii 30-40 de ani, fiind de 8-14% (1,2,3,4,5,6,7).

Tratament

HDS mari și masive trebuie tratate în servicii de terapie intensivă (10,33,35), HDS mici sau medii, care s-au oprit, sunt observate și tratate în secții de medicină internă sau gastroenterologie.

Scopul imediat al tratamentului în HDS este refacerea volumului sangvin și, după identificarea cauzei sângerării, aplicarea tratamentului specific acesteia (2). Diagnosticul cauzal precoce și tratamentul aplicat imediat sunt esențiale pentru salvarea bolnavilor cu HDS, întrucât adesea boala cauzală poate să nu fie prin ea însăși periculoasă pentru viață (ulcer, gastrită, esofagită etc.) (6).

Măsuri generale

În cazul HDS mari, înainte de a ajunge bolnavul la spital, este importantă inserarea unei sonde de aspirație nasogastrică pentru a preveni aspirația în căile respiratorii și pe care se pot introduce imediat substanțe vasoconstrictoare sau topice; aspirația sângelui din tractul gastrointestinal superior împiedică și absorbția metaboliților toxici din intestin și creșterea azotului ureic (1,2).

Alimentația este oprită până la efectuarea gastroduodenoscopiei, la bolnavii cu sângerare activă și la cei care varsă sau sunt obnubilați. Alimentația se poate relua după oprirea hemoragiei și efectuarea endoscopiei, la început lactozaharată, apoi de cruțare.

Refacerea volumului sangvin

Trebuie să fie efectuată de urgență, pentru a împiedica apariția suferințelor organice induse de ischemie și pentru evitarea șocului în cazul repetării hemoragiei (2,3,4,5).

Refacerea volumului sangvin, bineînțeles după inserarea a 1-2 catetere intravenoase, se începe cu ser fiziologic sau soluție Ringer lactat, se continuă cu soluții coloidale (în special dextran) și, la nevoie, cu transfuzii de sânge integral. Soluția hipertonă de NaCl (3%) este indicată de unii autori (2) pentru a nu supraîncărca circulația pulmonară cu fluid.

Înlocuirea corespunzătoare a volumului sangvin este certificată de PVC de 7-10 mmHg, o presiune capilară pulmonară blocată de 10-25 mmHg, o diureză de peste 0,5-1 ml/kg/oră și necesitatea scăzută de medicație vasoactivă (2).

Indicația de trasfuzie de sânge se face după semnele vitale (puls, TA, PVC), după activitatea peristaltică și debitul urinar, mai curând decât după hematocrit, mai ales în primele ore. În general trebuie transfuzat orice pacient cu puls peste 120/min și continuat până acesta ajunge la 80/min; se face transfuzie la toți pacienții cu șoc (3). Pentru alții (2), această indicație se face la nivelul de hemoglobină sub 8 g% și hematocrit sub 30% și fără semne de stabilizare a stării pacientului. A nu se uita administrarea, la transfuzați, de gluconat de calciu și eventual de sânge proaspăt pentru menținerea adecvată a parametrilor de coagulare (2,3). De obicei, inițial se administrează sânge integral; ulterior, la nevoie, se dă masă eritrocitară (2,3,4).

Oxigenul, 4-6 l/min, se administrează la pacienții în stare de șoc.

Tamponada cu balonaș compresiv

Metodă hemostatică temporară în hemoragiile variceale, se face cu o sondă specială Sengstaken-Blakemore sau variantele sale, bazându-se pe principiul compresiunii varicelor esofagiene cu ajutorul a două balonașe, unul gastric și altul esofagian.

Aplicarea compresiunii se face după diagnosticul endoscopic al hemoragiei variceale (2,6).

De obicei, prin sondă se poate aspira sângele din esofag, compresiunea varicelor se face 24-48 de ore și se verifică dacă sângerarea s-a oprit prin lăsarea pe loc a sondei cu balonașul esofagian dezumflat câteva ore. Metoda se poate complica cu aspirația de sânge în căile respiratorii, perforația esofagului, ulcerații locale, dureri toracice etc. Aplicarea metodei necesită o echipă bine antrenată. Din cauza frecvenței mari cu care apar recidivele de HDS variceală, se consideră un mijloc temporar de hemostază, până la posibilitatea aplicării hemostazei endoscopice (cu eficacitate de peste 90%) sau a realizării unui șunt portocav (de obicei șunt portosistemic transjugular intrahepatic – TIPS).

Tratament medicamentos

În primă instanță, la sosirea bolnavului cu HDS medicația se aplică în caz de șoc hipovolemic sau sedare în vederea endoscopiei (2), sau bolnavilor agitați, anxioși; se administrează diazepam sau medazolam. La bolnavii fără stare de șoc se poate face esogastroduodenoscopie și numai cu anestezie locală (xilină spray), pentru a evita aspirația în căile respiratorii în timpul examinării.

Dopamina este medicamentul de elecție în șocul hipovolemic și se administrează în doze mici (2-4 μg/kg/min), în funcție de necesități. La pacienții cu șoc persistent se asociază dobutamină; epinefrina (0,1-1μg/kg/min) se administrează pacienților cu șoc decompensat care nu au răspuns la tratamentul de mai sus (2).

Somatostatina, hormon natural, prin efectele sale hemodinamice și inhibitorii asupra secreției acidopeptice și pancreatice, are un rol favorabil în HDS variceale și nevariceale; se poate administra ca alternativă sau ca terapie imediată în vederea pregătirii pentru endoscopie diagnostică și terapeutică (7,26,27,28,29,34). Se poate folosi și analogul său sintetic, *octreotidul*, însă în HDS acute majoritatea autorilor preferă somatostatina. Efectele sale favorabile în hemoragia variceală sunt explicate prin creșterea presiunii la nivelul sfincterului esofagian inferior (reducându-se fluxul sangvin spre varicele esofagiene), prin scăderea secreției clorhidropeptice (inhibă digestia peptică a cheagului de pe varice) și prin creșterea agregării plachetare (activează hemostaza).

Vasopresina (hormonul antidiuretic) și succedaneele sale sintetice (glypresina, terlipresina) se pot administra în hemoragiile variceale, datorită efectelor hemodinamice favorabile, dar efectele adverse (crize anginoase, stop cardiac, decompensare cardiacă etc.) le fac inferioare somatostatinei. Metaanalizele nu le-au putut dovedi eficacitatea (6).

Inhibitorii receptorilor H_2 (ranitidină, famotidină, nizatidină) sau *inhibitorii pompei de protoni* (omeprazol, lansoprazol) se administrează cu efecte favorabile, mai ales în HDS ulceroase, în gastritele hemoragice, inclusiv ulcerele de stres (9,25,30).

Tratamentul endoscopic

Aplicarea sa se poate face odată cu endoscopia diagnostică sau, la nevoie, în ședințe repetate, atât în HDS variceale, cât și în unele din cele nevariceale (mai adesea în ulcer). Este cvasiunanim acceptat faptul că endoscopia terapeutică a redus semnificativ mortalitatea prin HDS și necesitatea apelării la chirurgie de urgență pentru acești bolnavi (1,2,3,4,5,6,10,11,21,29,30,32,33). De exemplu, hemostaza endoscopică reduce recidiva sângerării și necesitatea chirurgiei de urgență cu două treimi și mortalitatea în spital cu o treime (3).

Terapia hemostatică endoscopică (coagulare termică, coagulare electrică bipolară, terapie locală prin injectare sau laser) se aplică în funcție de cauza sângerării, dacă este variceală sau nevariceală (1,2,3,4,6,7).

Hemoragii nevariceale

Indicațiile pentru tratamentul endoscopic al HDS de cauză ulceroasă sunt reprezentate de (14):

- sângerarea arterială activă;
- vas vizibil care nu sângerează (în crater ulceros);
- cheaguri aderente care nu sângerează.

Nu se tratează endoscopic pete plate, cruste gri sau negre, în craterul ulceros, precum și nici ulcerele cu baza clară, normală.

În sindromul Mallory-Weiss se pot folosi cu rezultate bune injecția locală cu soluție de epinefrină 1:10.000 și coagularea termică (2).

În HDS ulceroase se folosesc, cu rezultate bune pentru hemostază, injectarea locală de alcool concentrat, glucoză hipertonă, etoxisclerol, ethamsylat și gel de fibrină, epinefrină, soluție salină hipertonă sau coagulare termică, coagulare plasma argon, hemoclipsuri (1,2,3,4,5,6,7,11,14,32,36). Desigur, aceste oportunități terapeutice și aplicarea lor depind mult de dotarea unităților respective și de experiența acumulată de personalul de specialitate (1,6).

La bolnavii de HDS prin ulcer Dieulafoy, tratamentul prin hemostază endoscopică este de primă intenție și se aplică coagulare electrică sau termică (2).

Hemoragii variceale

Marcel Tanțău

Tratamentul endoscopic

Scleroterapia endoscopică

A fost prima tehnică dezvoltată și rămâne o metodă de bază în tratamentul endoscopic al hemoragiilor din varicele esofagiene.

Există diferențe în ceea ce privește agentul sclerozant folosit, tehnica de injectare și programul acestuia.

Se folosesc două clase mari de *agenți sclerozanți*:

- *acizi grași:* moruat de sodiu, oleat de etanolamină, polidocanol;
- *agenți deshidratanți:* alchil tetradecil sulfat, glucoză hipertonă, etanol, fenol 3% etc. (37).

Empiric, au mai fost folosite chinina, cefazolina sau trombina bovină.

Recent a fost introdus un aditiv tisular lichid, isobutyl 2-cyano-acrylat (Histoacryl), care se coagulează practic intravariceal, obliterând astfel lumenul, indicat în special pentru varicele gastrice (38).

În privința *locului de injectare* au existat dispute. Primii autori au folosit injectarea intravariceală. Se injectează la nivelul joncțiunii esogastrice, începând cu traiectul variceal din care sângerează activ, urmând apoi celelalte traiecte variceale, continuându-se în sus pe încă 3-5 cm ai esofagului terminal (39).

Fig. 2. Scleroterapia endoscopică a varicelor.

Alți autori au fost adepții injectării paravariceale, care are ca scop formarea unei fibroze paravariceale care să împiedice ipotetic o ruptură ulterioară a varicelor, acestea rămând patente pentru a decomprima în continuare hipertensiunea portală (40).

Acestea au fost ipoteze teoretice inițiale, în prezent cei mai mulți endoscopiști efectuând scleroterapia prin injecții intra- și paravariceale.

Cel mai dificil este de realizat hemostaza atunci când există o sângerare activă importantă, din cauza căreia vizibilitatea este foarte slabă. Unii recomandă chiar o scurtă compresie cu un balonaș pentru oprirea temporară a hemoragiei și realizarea scleroterapiei în condiții de bună vizibilitate. O altă soluție poate fi trecerea endoscopului în stomac, comprimarea cu acesta a locului sângerării pentru 5 minute, apoi reluarea scleroterapiei.

Dacă în timpul endoscopiei nu se evidențiază sângerare activă, se realizează o ședință de scleroterapie, începând de la nivelul cardiei, în toate traiectele variceale, pentru că acesta este locul unde venele perforante esofagiene fac legătura între sistemul venos profund tributar cavei superioare și venele esofagiene submucoase, prin care se drenează sânge portal și aici presiunea este cea mai mare, fiind sediul cel mai frecvent al rupturii variceale. Se continuă scleroterapia și pe ultimii cm ai esofagului terminal.

Dacă se decelează un cheag proasăt pe un traiect variceal, se injectează intravariceal distal de acest cheag și apoi paravariceal bilateral de cheag (înconjurare).

În scleroterapie se folosesc agenți sclerozanți mai puțin agresivi, deoarece peretele esofagian este subțire și ar putea, prin necroză, să se perforeze într-un al doilea timp.

Conform rezultatelor studiilor pe animale, injectarea de 2 ml agent sclerozant intravariceal oprește sângerarea în 98% dintre cazuri (41,42).

În practică se injectează 2-5 ml agent sclerozant pe punct, iar per total, într-o ședință se pot injecta între 20-60 ml de agent sclerozant, în funcție de talia varicelor și de tipul agentului sclerozant. De aceasta poate depinde în primul rând succesul scleroterapiei, dar în același timp și frecvența și gravitatea complicațiilor. De exemplu, rata ulcerațiilor după folosirea de alcool de 97% depășește 80%.

Deși tehnica de scleroterapie este introdusă de aproape 20 ani, nu există un *program* standardizat *de scleroterapie* după prima ședință. Cea de a doua este programată după câteva zile, până la câteva săptămâni, în funcție de autor. După ce se reușește eradicarea variceală, controlul endoscopic se efectuează de 2-4 ori pe an. Dacă varicele reapar, se urmează un program de eradicare identic cu programul inițial.

Pacienții cu varice esofagiene care au prezentat un episod de HDS intră într-un program pe termen lung, la care trebuie să adere atât pacientul cât și medicul: pe timpul spitalizării se efectuează primele 2-3 ședințe, urmând apoi ședințe de scleroterapie la 1-3 luni până la eradicarea varicelor, după care se intră în programul de screening al reapariției varicelor (prevenția secundară) cu endoscopii de control la 3-6 luni.

Experiența a arătat că multitudinea de variabile tehnice ce intervin în scleroterapie nu este atât de importantă pe cât este statusul clinic al pacientului, care pare să fie decisiv pentru rezultatele pe termen scurt și lung ale acesteia (43).

Studiile comparative ale scleroterapiei cu celelalte metode alternative (tamponada cu balon, agenții vasoactivi) au arătat eficacitate cel puțin egală

cu acestea, dar cel mai adesea superioară, dacă sclero-terapia a fost efectuată în primele 24 ore (44,27).

Comparativ cu tratamentul medical sau cu cel chirurgical, scleroterapia pare a fi mai eficientă, dar nu îmbunătățește semnificativ mortalitatea în primele săptămâni de la episodul hemoragic (44,45).

Pe termen lung, tratamentul endoscopic pare a fi cel puțin egal, dar cel mai adesea superior tratamentului medicamentos singur, tratamentului chirurgical cu șunt spleno-renal sau transecție esofagiană, șuntului radiologic: TIPS *(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)* (46,47).

Asocierea scleroterapiei cu tratamentul medicamentos de întreținere (betablocante și/sau nitriți) pare a fi soluția cea mai avantajoasă.

Tratamentul endoscopic pentru prevenirea primului episod de hemoragie digestivă superioară a constituit subiectul mai multor studii; unele au arătat un ușor avantaj, dar în cea mai mare parte rezultatele au fost ambigue sau chiar au arătat precipitarea episoadelor de HDS, cu creșterea mortalității.

În unele cazuri bine selectate se consideră că ar putea reduce riscul sângerării (33).

Sunt puține *contraindicații* pentru tratamentul endoscopic:

- suspiciunea de perforație digestivă superioară;
- în caz de ulcerații mari după scleroterapii anterioare se recomandă repetarea unei ședințe după vindecarea sau reducerea semnificativă a lor;
- colaborarea pacientului este, de asemenea, esențială, de aceea pentru unii pacienți agitați sunt necesare intubarea și anestezierea.

Este posibilă apariția unor *complicații*:

- ulcerația esofagiană la locul injectării (gravitatea ulcerațiilor depinzând de tipul de agent sclerozant folosit și de cantitatea injectată într-o anumită zonă);
- durere retrosternală, imediat după ședința de scleroterapie, dar care cedează la antialgice;
- perforații esofagiene, date de utilizarea overtubului;
- febră, tahicardie;
- colecție pleurală;
- disfagie imediat după scleroterapie; cea dezvoltată la câteva săptămâni sau luni poate fi expresia unor stenoze esofagiene ce pot apărea în 2-20% dintre cazuri, rar cu semnificație clinică severă (48);
- hematomul, punțile mucoase esofagiene, candidoza esofagiană sunt complicații minore rare;
- emfizem subcutanat;
- fistule esobronșice, mediastinite, pneumonii de aspirație – sunt complicații grave, dar menționate foarte rar și țin mult de experiența endoscopistului (49).

Cu toate acestea, scleroterapia s-a impus ca o tehnică foarte importantă, de primă intenție, la concurență cu ligatura elastică în hemoragiile variceale.

Ligatura elastică a varicelor esofagiene

După tehnica ligaturii hemoroizilor a fost dezvoltată o tehnică de ligaturare a varicelor esofagiene (9).

Principiul constă în montarea unui cilindru de plastic pe capul endoscopului, pe care se încarcă un inel elastic care poate fi eliberat la momentul dorit prin tracționarea din exterior a unui fir ce este trecut prin canalul operator al endoscopului (50).

Mai nou au apărut sisteme care au montate pe ele 4 până la 10 ligaturi care se declanșează la momentul dorit una după cealaltă, nemaifiind necesară reintroducerea endoscopului pentru reîncărcare. Astfel, din nou s-a putut renunța la tubul exterior, care are unele inconveniente și complicații de utilizare.

După aceste inovații tehnice, ligatura elastică a devenit la fel de agreată de endoscopiști ca și scleroterapia, fiind relativ ușor de realizat, chiar de endoscopiști cu experiență mai redusă, iar ceea ce este cel mai important, rezultatele ședinței de ligatură depind în mai mică măsură sau aproape deloc, spre deosebire de scleroterapie, de experiența endoscopistului.

Într-o sesiune se pot monta pînă la 12 ligaturi, dar în medie se montează 4-10. Varicele strangulat se necrozează și va cădea în 5-7 zile, rămânând o ulcerație care se vindecă (51). Uneori, în momentul căderii ligaturilor, se poate declanșa o sângerare minoră, cel mai adesea autolimitată.

Studiile au arătat o eficiență comparabilă pe termen scurt al celor 2 metode, cu un ușor avantaj pe termen scurt pentru ligaturi. Eradicarea varicelor se putea realiza în mai puține ședințe decât în cazul scleroterapiei (52).

În cazul sângerărilor active, în jet, montarea de ligaturi poate fi mai dificilă din cauza vizibilității, dar dacă se reușește montarea bandei elastice chiar pe locul rupturii variceale, oprirea hemoragiei poate fi imediată.

Pe termen lung s-a observat că rata reapariției sângerărilor tinde să fie mai mare pentru ligaturi. S-a explicat aceasta prin faptul că ulcerațiile postligatură nu produc o fibroză suficientă pentru a împiedica reapariția varicelor și sângerarea acestora.

Pentru vindecarea mai rapidă a ulcerațiilor postligatură și o reducere a sângerărilor ulterioare asocierea tratamentului cu sucralfat pare o opțiune profitabilă (53).

În prezent, mai mulți autori sugerează asocierea celor două metode: ligaturi la început pentru eradicarea rapidă a varicelor, iar cînd varicele sunt de grad mic, de altfel dificil de aspirat în dispozitivul de ligatură, se efectuează o ședință de scleroterapie, care va produce o fibroză mai profundă, astfel încît se asociază avantajele celor 2 metode (54).

Ecoendoscopia devine tot mai mult o metodă utilă în evaluarea circulației colaterale periesocardiotuberozitare, cu posibilitatea de monitorizare a refacerii varicelor după un tratament endoscopic de eradicare. Se poate efectua obliterarea varicelor esofagiene și mai ales a venelor perforante sub control ecoendoscopic (55).

Contraindicațiile ligaturilor sunt aceleași ca ale scleroterapiei.

Complicațiile legate de tehnica bandării elastice sunt mult inferioare scleroterapiei (2-3% față de 22%).

În cazul *varicelor subcardiale* – ruptura acestor varice este mult mai gravă decât a celor esofagiene, deoarece presiunea intragastrică mai redusă favorizează sângerarea mai îndelungată. Medicația vasoactivă este mai puțin eficientă decât pentru varicele esofagiene.

Tamponada cu balonul Linton poate realiza o hemostază temporară.

Scleroterapia este mult mai dificilă decât la nivelul esofagului și mai puțin eficace.

Varicele gastrice pot fi foarte voluminoase, de aceea dificil de aspirat în dispozitivul de ligaturi.

Pentru varicele subcardiale, s-a descris hemostaza cu isobutyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl) care pare să se fi impus ca metodă de elecție pentru aceste varice. Produsul polimerizează imediat ce ajunge în contact cu fluidele organice (sânge, salivă etc.). Se poate amesteca ușor cu lipiodol, pentru a controla injectarea strict intravariceală sub fluoroscopie (1ml Histoacryl cu 3 ml lipiodol). Imediat după injectare, amestecul este purjat cu 10 ml apă sterilă și altfel se coagulează pe ac. Utilizând această tehnică se poate realiza o hemostază imediată în 100% dintre cazuri, utilizând 3-4 volume de 1ml Histoacryl (56).

Injectarea aditivului tisular se poate efectua foarte bine sub control ecoendoscopic, în măsura în care există aparatura necesară și specialistul.

Angiografia

Cateterul de angiografie, după localizarea sângerării, este lăsat pe loc și se poate încerca oprirea hemoragiei prin injectare de vasopresină sau embolizare (5).

Tratamentul chirurgical

HDS mari care nu cedează la metodele medicale arătate (medicație vasoactivă, scleroterapie, embolizare etc.), punând în pericol viața bolnavului, sunt tratate chirurgical. Scopul intervenției chirurgicale este oprirea sângerării și prevenirea recidivei sale (1,2,3,4,5,6).

În cazul ulcerului duodenal hemoragic metoda cea mai simplă este ligatura locului de sângerare, vagotomie și piloroplastie; unii chirurgi preferă antrectomie cu vagotomie (3). Bolnavilor cu HDS prin ulcer gastric, în funcție de starea fiecăruia, li se face excizia în ic a ulcerului sau, preferabil, gastrectomie parțială.

Gastritele hemoragice cu sângerare masivă, din fericire rare, pot necesita gastrectomie parțială sau chiar totală.

Hemoragiile variceale care nu pot fi stăpânite prin metodele conservatoare pot necesita oprirea pe cale chirurgicală a sângerării, prin transecția esofagului, șunt intrahepatic transjugular efectuat de urgență sau ligatura varicelor care sângerează. Șuntul porto-cav clasic, efectuat de urgență, este evitat din cauza mortalității operatorii foarte mari (peste 50%) (1,3,5,6).

Profilaxie

Profilaxia HDS este dificilă, având în vedere numeroasele boli cauzale, frecvența mare cu care se administrează medicamente cu risc (AINS, anticoagulante) și complianța adesea slabă din partea pacienților față de aceste măsuri.

Profilaxia primară se referă la prevenirea apariției primei HDS, cea ***secundară*** la prevenirea recidivei, iar cea ***terțiară*** la prevenirea complicațiilor acesteia, adică tratamentul prompt și eficient al oricărei HDS.

Ulcerul gastric și duodenal

Profilaxia primară înseamnă diagnostic corect și tratament adecvat al bolii (inclusiv testarea obligatorie pentru depistarea infecției cu *H. pylori* și eradicarea acesteia), înainte ca leziunea să se complice cu HDS. Majoritatea bolnavilor prezintă cauze dispeptice hiperstenice (arsuri gastrice, pirozis) sau chiar dureri tipice în zilele sau săptămânile premergătoare accidentului hemoragic. Aceste măsuri sunt practic imposibile la bolnavii de ulcer asimptomatic (1).

Trebuie subliniată importanța covârșitoare a evitării medicației antiinflamatoare la ulceroșii diagnosticați sau a administrării ei, la nevoie, cu tratament de protecție antiulceros.

Profilaxia secundară (1) se adresează recidivelor la bolnavii ulceroși diagnosticați, care au avut complicații hemoragice în antecedente. Toate măsurile se iau pentru prevenirea noilor reactivări ale bolii. În mod special, pentru prevenirea HDS, se recomandă evitarea strictă a AINS, în primul rând

a aspirinei, dar și a cortizonicelor, renunțarea la fumat. Relativ bine tolerate sunt pirazolonicele (algocalmin) și paracetamolul. Administrarea parenterală sau în supozitoare a AINS nu elimină riscul de hemoragie, deși în practică se mai recurge la acestea.

Intervenția chirurgicală profilactică se indică la bolnavii cu risc crescut de recidive hemoragice, cu risc de hemoragii masive sau de deces prin șoc hemoragic, din cauza bolilor asociate și a vârstei înaintate.

Criterii endoscopice de predicție a HDS sunt: vase vizibile, ulcer profund, ulcer gastric peste 2 mm diametru, localizarea ulcerului duodenal pe fața posterioară sau postbulbar. Criterii biologice importante sunt vârsta și terenul pe care apare boala (1, 2,3,4).

Gastrita hemoragică și erozivă

Profilaxia primară și secundară a gastritei hemoragice medicamentoase (1), prin măsurile de înlăturare a acestor medicamente la persoane cu risc (este necesară o anchetă minuțioasă), utilizarea lor cât mai redusă la vârstnici și, mai ales, niciodată regulat sau în asociere, între ele și cu alcool, reprezintă probabil măsurile cele mai spectaculoase și eficiente de prevenire a HDS. Dacă administrarea AINS sau corticosteroizilor este totuși necesară, aceasta se va face sub protecție de antiacide, mucoprotectoare și antisecretorii (ranitidină, omeprazol, prostaglandine etc.).

Prevenirea hemoragiei prin leziuni de stres ia în considerare alimentația cât mai precoce pe cale digestivă (chiar cu sonda), administrarea de alcaline și mucoprotectoare, precum și antagoniști de receptori H_2 sau inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol) (1,3,5).

Profilaxia HDS din ciroza hepatică

Profilaxia primară cuprinde (1):

- evitarea factorilor de risc exogeni cunoscuți: abuzul de AINS și de alcool;
- selecția grupelor populaționale cu risc înalt (terenul ulceros, refluxul duodeno-gastric) și tratamentul acestora;
- aplicarea programului amintit de profilaxie a gastropatiilor acute: intervenții chirurgicale, șoc infecțios, arsuri, traumatisme;
- în caz de necesitate a administrării tratamentului antiinflamator aceasta să se facă sub protecția amintită;
- tratamentul profilactic cu propranolol la bolnavii cirotici cu varice de gradul III și IV, mai ales dacă sunt prezente pe acestea semnele roșii.

***Profilaxia secundară*:**

- evitarea fermă a agresiunilor exogene, antiinflamatoare și etanol;
- tratament profilactic cu propranolol;
- eradicarea sau reducerea varicelor esofagiene prin scleroterapie sau ligaturi elastice, efectuate în scop profilactic.

Bibliografie

1. Drăghici A, Dumitrașcu D. Profilaxia hemoragiilor digestive. Hemoragia superioară. În: *Gastroenterologia Preventivă*. București: Ed. Medicală 1987: 601-615.

2. Bianchi Porro G, Bruno F. Acute gastrointestinal bleeding. In: Bianchi Porro G. (Ed). *Gastroenterology and Hepatology*. McGraw-Hill 1999: 26-32.

3. Rigas B, Spiro HM. *Clinical Gastroenterology*. Campanion Handbook. Fourth Ed. McGraw-Hill Inc 1995: 134-141.

4. Bogoch A. Bleeding from Alimentary Tract. In: Haubrich WS, Shaffner F, Berk JE (ed). *Bockus Gastroenterology*. WB Saunders Co 1995: vol I, 61-86.

5. Tompkins RG. Gastrointestinal Bleeding. In: Beers MH, Berkow R (ed). *The Merck Manual*. 17-the Edition. N.J.: Merck and Co Inc. - Whitehouse Station 1999: 241-245.

6. Pascu O. Hemoragia digestivă superioară. În: Grigorescu M, Pascu O (ed). *Tratat de Gastroenterologie clinică*. București: Ed. Tehnică 1996; vol. I, 56-84.

7. Meier R, Wettstein A R. Treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Digestion 1999; 60 (Suppl 2): 47-52.

8. Peter DJ, Dougherty IM. Evaluation of the patient with gastrointestinal bleeding: an evidence based approach. Emerg Med Clinics of N America 1999; 17: 239-261.

9. Raynard B, Nitenberg G. La prevention des hemorragies digestives hautes en reanimation est-elle utile ? Sch Med Wscher 1999; 129: 1605-1612.

10. Roberts SK, Dudley FJ. Management of haematemesis and melaena. Med J Australia 1997; 166: 549-553.

11. Kersak J, Varga E, Bero T. Combined injection endoscopic sclerotherapy of upper gastrointestinal peptic ulcer hemorrhage. Orvosi Hetilap 1997; 138: 2593-2597.

12. Yoshihara M, Haruma K. Epidemiology of gastrointestinal hemmorrhage. Jap J Clinic Med 1998; 56: 2319-2324.

13. Lum DF, McQuaid K, Lee JG. Endoscopic hemostatis of nonvariceal, non-peptic ulcer hemorrhage. Gastrointest Endoscopy Clin N Amer 1997; 7: 657-670.

14. Jensen DM. Spots and clots – leave them or treat them ? Why and how to treat. Canad J Gastroenterol 1997; 13: 413-415.

15. Saifuddin T, Linder C, Banerjee B. Duodenal somatostatinoma presenting as upper gastrointestinal bleeding. Ame J Gastroent 1999; 94: 1405-1408.

16. Runkel N, Riede E, Kroesen AJ et al. Duodenal fistula: a rare cause of upper gastrointestinal hemorrhage. Chirurg 1998; 69: 883-886.

17. Drăghici A, Cosma V, Vestea Șt. Două observații de anevrism al aortei abdominale perforat în duoden. Medicina Internă XXIII 1971; 12, 1507-1510.

18. Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding. Hol J Gastroent Hepatol 1999; 31 (Suppl. 1): S 37-42.

19. Dumitrașcu D. Gastritele. Cluj-Napoca. Ed. Dacia 1996: 37-46.

20. Olde Damink SW, Desong CH, Deutz Net al. Upper gastrointestinal bleeding: an ammoniagenic and catabolic event due to the total absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. Medical Hyppotheses 1999; 52: 515-519.

21. Terdiman SP. Update on upper gastrointestinal bleeding. Basing treatment decisions on patients risk level. Postgrad: Med 1998; 103: 43-47, 51-52, 58-59.

22. Hamlin JA., Petersen B, Keller FS, Rosch S. Angiographic evaluation and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endoscopy Clin N America 1997; 7: 703-776.

23. Dorente S, Lanas A, Aznar C et al. Recurrent digestive hemorrhage as a complication of an intraduodenal diverticulum. Gastroenterol Hepatol 1999; 22: 282-285.

24. Shafi MA, Fleischer DE. Risk factors of acute ulcer bleeding. Hepato-Gastroenterol 1999; 46: 727-731.

25. Howden CW. Use of proton-pump inhibitors in complicated ulcer disease and upper gastrointestinal tract bleeding. Amer J Health-System Pharmacy 1999; 56 (Suppl 4): S5-11.

26. Buroughs AK, Planas R, Svoboda P. Optimizing emergency care of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Scand J Gastroent 1998; (Suppl. 226): 14-24.

27. Jenkins SA. Drug therapy for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Assessment of options. Digestion 1999; 60 (Suppl. 3): 39-49.

28. de Francisc R. Emerging strategies in the management of upper gastrointestinal bleeding. Digestion 1999; 60 (Suppl 3): 17-24.

29. Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin for upper gastrointestinal hemorrhage and pancreatic surgery. A review of its pharmacology and safety. Digestion 1999; 60 (Suppl 3): 1-16.

30. Nakajima S, Bamba T. Recent progress in the drug therapy for gastrointestinal bleeding. Jap J Clin Med 1998; 56: 2291-2296.

31. Ledermann HP, Schoch E, Jost R et al. Superselective coil embolization in acute gastrointestinal hemorrhage: personal experience in 10 patients and review of the literature. J Vasc Intern Radiology 1998; 9: 753-761.

32. Patai A, Jakab Z, Nadasi G et al. Efficiency of electrohydrothermal coagulation in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Orvosi Hetilap 1998; 139: 2299-2304.

33. Altorsai I, K. Palatka Z, Vitalis et al. Current status of the management of upper gastrointestinal hemorrhage at a specialized hospital unit. Orvosi Hetilap 1999; 139: 2121-2126.

34. Jenkins SA, Poulianos G, Corragio F, Rotondand G. Somatostatin in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Digestive Disease 1998; 16: 214-224.

35. Saint S, Matthay MA. Risk reduction in intensive care unit. Am J Med 1998; 105: 515-523.

36. Soehendra N, Bohnacker S, Binmoeller KF. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, New and alternative hemostatic techniques. Gastrointest Endoscopy Clin N America 1997; 7: 641-656.

37. Mathur SK, Naik SR, Supe AN et al. Endoscopic esophageal variceal sclerotherapy using 3% aqueous phenol. Gastrointest Endosc 1992; 38:152.

38. Soehendra N, Nam V, Grimm H et al. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. Endoscopy 1986; 18:25.

39. Chung R, Lewis J, Camara D. A technique of sclerotherapy. Surg Gastroenterol 1983; 2:303.

40. Wodak E. Osophagus varigen bei portaler Hypertension: Ihre Therapie und Prophylaxe. Wein Med Wochenschr 1960; 110:581.

41. Sarin S, Nanda R, Scahdev G et al. Intravariceal versus paravariceal sclerotherapy: a prospective, controlled, randomized trial. Gut 1986; 28:657.

42. Jensen D, Machicado G, Silpa M. Esophageal varix hemorrhage and sclerotherapy – animal studies. Endoscopy 1986; 18:18.

43. Letier MH, Krige JE, Lemmer ER, Terblanche J. Injection sclerotherapy for variceal bleeding in patients with irresectable hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2000 Nov-Dec; 47(36):1680-4.

44. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P et. al. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol 1997 Feb; 26(2):312-24.

45. Freitas DS, Sofia C, Pontes JM et al. Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomized study. Hepatogastroenterology 2000 Sep-Oct; 47(35):1310-4.

46. Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. Gastroenterol Clin North Am 2000 Jun; 29(2):387-421,vi.

47. Tajiri T, Onda M, Yoshida H et al. Comparison of the long-term results of distal splenorenal shunt and esophageal transection for the treatment of esophageal varices. Hepatogastroenterology 2000 Nov-Dec; 47(36):1619-21.

48. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Dysphagia after prophylactic endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: not fatal but a distressing complication. J Gastroenterol Hepatol 2000 Mar; 15(3):320-3.

49. Kahn D, Bornmann P, Terblanche J. Incidence and management of complications after injection sclerotherapy: a ten-year prospective evaluation. Surgery 1989; 105:160.

50. Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH et al. Endoscopic ligation of esophageal varices. Am J Surg 1990; 159:21.

51. Marks RD, Arnold MD, Baron TH. Gross and microscopic findings in the human esophagus after esophageal variceal band ligation: a postmortem analysis. Am J Gastroenterol 1993; 88:272.

52. Laine L, El-Newihi HM, Migikovsky B et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. Ann Intern Med 1993; 119:1.

53. Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. Hepatology 2000 Sep; 32(3):461-5.

54. Shigemitsu T, Yoshida T, Harada T et al. Endoscopic injection sclerotherapy with ligation versus endoscopic injection sclerotherapy alone in the management of esophageal varices: a prospective randomized trial. Hepatogastroenterology 2000 May-Jun; 47(33):733-7.

55. Irisiwa A, Saito A, Obara K et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: Severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. Gastrointest Endosc 2001 Jan; 53(1):77-84.

56. Sheikh RA, Trudeau WL. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. Gastrointest Endosc 2000 Jul; 52(1):142-4.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ INFERIOARĂ

Dorel Sâmpelean

Hemoragiile digestive inferioare (HDI) sunt definite ca sângerări situate distal de ligamentul Treitz. (1)

Epidemiologie

Sângerarea gastrointestinală reprezintă o problemă medicală obişnuită şi potenţial letală (aproximativ 2% din toate internările la adulţi în fiecare an) (2). Incidenţa spitalizării pentru HDI în SUA este aproximativ 20-27 episoade/100.000/an, cu o creştere de 200 de ori odată cu avansarea în vârstă de la decada a treia către decada a noua. Rata mortalităţii este 4-10% sau mai mult (3). HDI reprezintă 20% dintre toate episoadele de hemoragie gastrointestinală acută (4).

Etiologie

Hemoragia digestivă inferioară acută apare mai puţin frecvent decât cea superioară, deşi incidenţa actuală nu este cunoscută. Cele mai multe HDI acute provin din colon; totuşi, 15-20% dintre episoadele de HDI sunt din intestinul subţire şi tractul gastrointestinal superior (tabelul I).

Originea colonică a HDI, în ordinea descrescătoare a incidenţei, este: diverticuloză, boală inflamatorie intestinală incluzând colitele ischemice şi infecţioase, neoplazia colică, boala anorectală benignă şi malformaţiile arteriovenoase (6).

Originea HDI acute este strâns asociată cu vârsta pacienţilor (tabelul II), vârsta medie fiind de aproximativ 65 ani (5, 7). Diagnosticul diferenţial etiologic al HDI la copii se reduce substanţial dacă se ia în considerare vârsta copilului şi condiţia lui clinică (8). Astfel, de exemplu, nou-născutul sau sugarul clinic instabil prezintă mai frecvent enterocolită necrotică, volvulus, boală Hirschprung, intususcepţie sau diverticul Meckel, în timp ce sugarul cu stare clinică bună va fi suspectat de sânge înghiţit, colită alergică, fisură anală sau hiperplazie limfonodulară (8).

Tabelul I

Cauzele HDI (5)

Tractul gastrointestinal superior 10%
Intestinul subţire 5%
Neoplasm
Boală Crohn
Fistulă aortoenterică
Angiodisplazie
Diverticul Meckel
Colonul 85%
Diverticuloză
Angiodisplazie
Neoplasme
Boală inflamatorie intestinală
Ischemie
Colite (infecţioase, iradiere)
Hemoroizi
Nediagnosticate (10%)

Proporţia relativă a surselor responsabile de HDI nu este atât de bine definită ca la hemoragiile digestive superioare (HDS) din cauza prevalenţei crescute a diverticulilor şi polipilor în populaţia generală, ca şi a metodelor de diagnostic şi a tipului diferit de pacienţi cu HDI studiaţi (7,10,11).

Tabelul II

Cauzele HDI după vârstă (9)

Vârsta sub 50 ani
Hemoroizi şi fisuri anale
Diverticuloză
Angiodisplazie
Polipi şi cancer
Boală inflamatorie intestinală
Colite infecţioase
Vârsta peste 50 de ani
Hemoroizi şi fisuri anale
Boală inflamatorie intestinală
Colite infecţioase
Diverticuloză
Polipi şi cancer
Angiodisplazie

Hemoroizii sunt probabil cea mai frecventă cauză de HDI (7). La adulţi, cauzele comune colonice ale HDI sunt: diverticulii, anomaliile vasculare, cancerele, polipii şi colitele (mai frecvent cele infecţioase sau ideipatice), iar cauzele mai rare includ: sângerarea după polipectomie, ulcerul rectal solitar, ulcerul cecal (din insuficienţa renală), colitele şi ulcerele induse de antiinflamatoarele nesteroidiene, traumatisme, varice rectale etc. (7). Aprecierea diverticulilor ca o cauză a HDI este dificilă din cauza proporţiei scăzute a sângerării şi prevalenţei foarte crescute în populaţia generală occidentală (7). Boala diverticulară este responsabilă de aproximativ 40% dintre toate cazurile de HDI masivă la persoanele în vârstă de peste 60 de ani, estimându-se că aproximativ 20% dintre pacienţi sângerează la un moment dat, ceea ce exemplifică importanţa problemei cu toate că această proporţie pare prea mare (12). La copii şi adolescenţi cauzele comune colonice ale unei HDI semnificative sunt boala inflamatorie intestinală şi polipii juvenili.

Unii autori (6,14) consideră că diverticuloza şi angiodisplazia reprezintă primele două cauze majore de HDI acută, în timp ce hemoroizii şi neoplazia colică sunt cele mai frecvente cauze de HDI cronică (15). În SUA, 4 cauze sunt responsabile de marea majoritate a cazurilor de HDI: malformaţiile arteriovenoase, diverticuloza, neoplasmele şi hemoroizii interni; cele mai „frecvente" dintre cauzele rare includ ulcerul rectal solitar, varicele colonice, insuficienţa vasculară mezenterică, diverticulii intestinului subţire şi diverticulul Meckel, fistula aortoenterică, vasculitele, ulceraţia intestinului subţire, endometrioza, leziunile de iradiere şi intususcepţia (16).

În ciuda progreselor tehnicilor de diagnostic, în 8-12% dintre cazuri nu se poate descoperi sursa sângerării (5).

Tablou clinic

HDI se pot prezenta într-un mod acut sau cronic, continuu sau intermitent, masiv (profuz) sau moderat şi ocult. HDI se exteriorizează prin hematochezie şi melenă, însoţite sau nu de un sindrom anemic de gravitate variabilă, în funcţie de severitatea sângerării. Când sângerarea din tractul superior este bruscă şi tranzitul rapid, sângele eliminat prin rect poate apărea roşu. Hematochezia a fost raportată la peste 90% dintre pacienţii cu HDI, iar melena la 19,1% (17). O situaţie şi mai deosebită poate fi combinaţia de melenă şi sânge roşu; chiar dacă sursa distală a sângerării pare foarte probabilă, în acest caz este prudent să investigăm atent în acelaşi timp şi tractul superior (13).

Cel mai important pas în evaluarea iniţială a pacientului cu hemoragie este aprecierea severităţii pierderii şi resuscitarea adecvată. Această evaluare diagnostică iniţială desfăşurată concomitent cu resuscitarea include anamneza şi examenul clinic complet, cu scopul determinării sursei sângerării.

Istoricul în HDI este foarte important şi adesea sugerează etiologia (tabelul III) (5). De exemplu, antecedentele personale de boală inflamatorie intestinală, hemoroizi, cancer, iradiere şi medicamente (antiinflamatorii nesteroidiene, anticoagulante sau antiagregante plachetare, digoxin) pot orienta diagnosticul.

Tabelul III

Indicii diagnostice pentru HDI acută

Simptom	**Diagnostic posibil**
Durere abdominală	Ischemie intestinală
	Boală inflamatorie
	Anevrism aortic rupt
Sângerare nedureroasă	Diverticuli
	Angiodisplazie
	Hemoroizi
Diaree cu sânge	Boală inflamatorie
	Infecţie
Durere rectală	Fisură anală
	Hemoroizi
Constipaţie	Cancer
	Hemoroizi

Istoricul ar trebui evaluat în ceea ce priveşte episoadele de sângerare gastrointestinală anterioare, incluzând diverticuloza, angiodisplazia, hemoroizii, ulcerele, varicele şi boala inflamatorie intestinală, deoarece toate acestea evoluează cu episoade recurente de sângerare (6). Alte aspecte importante ale istoricului includ coagulopatiile, hepatopatiile, utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene şi bolile severe asociate.

Vârsta pacientului este utilă în determinarea cauzei probabile a sângerării. Astfel, la pacientul vârstnic, diverticuloza și angiodisplazia sunt cauzele comune, în timp ce la cel tânăr se întâlnesc mai frecvent hemoroizii, fisurile anale și boala inflamatorie intestinală. Este foarte probabil ca adolescentul tânăr cu o hemoragie rapid instalată, cu sânge roșu, să sângereze din cauza unui diverticul Meckel (18).

Modalitatea de exteriorizare a sângerării (hematochezie sau melenă) este la fel de utilă. Hematochezia reprezintă eliminarea rectală de sânge roșu sau maroniu, care sugerează o sângerare din tractul digestiv inferior; totuși 11-20% dintre pacienții cu hemoragie digestivă superioară pot prezenta hematochezie ca rezultat al pierderii rapide de sânge (5). Melena sugerează o sursă de sângerare proximală de ligamentul lui Treitz, deși poate apărea și din cauza sângerării din intestinul subțire sau colonul proximal. Melena provocată de sângerările din colonul proximal este de obicei de volum mic și asociată cu diminuarea motilității colonice. Melena este adesea confundată cu cheagurile de sânge, deși este de culoare neagră și nu înroșește apa din toaletă. Fierul și bismutul înnegresc și întăresc materiile fecale, dar care nu devin lucioase și moi ca în melenă. Acuratețea descrierii culorii scaunului poate fi dificilă, deoarece pacienții folosesc o multitudine de termeni diferiți (23 de termeni descriși într-un studiu (19)).

Durata și frecvența sângerării intestinale sunt importante pentru determinarea cauzei și a prognosticului. Adesea pacienții sunt atât de preocupați de actualul episod de sângerare, încât au tendința de a uita sau trece cu vederea episoadele anterioare de hemoragie. Sângerarea care pare să fie de același fel cu episoadele recurente din anii anteriori înlătură posibilitatea unei cauze maligne, dar nu exclude cu certitudine existența unui cancer supraadăugat; această greșeală trebuie evitată de clinicianul perspicace (13).

Simptomele specifice sunt adesea indicatoare ale diagnosticului (tabelul III). Durerea abdominală poate fi rezultatul ischemiei intestinale, inflamației intestinale sau rupturii unui anevrism aortic. Sângerarea masivă nedureroasă este caracteristică hemoragiei vasculare provenite din diverticuli, angiodisplazie sau hemoroizi. Diareea sangvinolentă poate sugera adesea, dar nu întotdeauna, boala inflamatorie sau infecțioasă, în timp ce sângerarea asociată cu durere rectală survine în caz de fisuri anale, hemoroizi sau ulcere rectale. Hematochezia este neobișnuită în cele mai multe cazuri de enterite cu *Salmonella* sau *Shigella*, dar sângerarea intestinală poate amenința viața în febra tifoidă (11). Diareea sangvinolentă poate apărea, de asemenea, ca o consecință a unor colite inflamatorii autolimitate, enterite cauzate de *Campylobacter jejuni,* în colita acută hemoragică produsă de unele infecții cu *Escherichia Coli*. Prezența mucusului amestecat cu sânge indică inflamație, infarctizare (în colita ischemică) sau neoplazie (18). Un istoric de constipație cronică sugerează hemoragia hemoroidală, iar constipația recentă sau scaunul de calibru micșorat poate indica o neoplazie colică stângă.

Descrierea scaunului de către pacient și caracteristicile macroscopice observate de medic pot fi utile pentru determinarea ariei din tractul digestiv inferior care sângerează. Se vor nota și păstra în întregime toate scaunele evacuate pentru a fi observate de medic; discrepanța față de descrierea pacientului sau a asistentei este uneori surprinzătoare. Sângele roșu de pe hârtia de toaletă care picură în apa din toaletă după defecare indică de obicei o sursă perianală a sângerării. Sângele care învelește un scaun normal format sugerează o leziune situată în canalul anal. Striurile sangvine de-a lungul scaunului sau amestecate cu materiile fecale pot rezulta dintr-un polip sau cancer al colonului descendent.

Examenul clinic ne ajută mai mult la determinarea severității sângerării decât la descoperirea cauzei. Hipotensiunea posturală singură sugerează o pierdere de 20% din volumul sangvin, în timp ce paloarea, hipotensiunea și tahicardia (semne de șoc) reflectă o pierdere de 30-40%. Sincopa este un simptom relativ frecvent (10%), ca și șocul (19%) și hipotensiunea ortostatică (30%), simptome ce trebuie căutate și corectate precoce. Uneori un istoric recent de anorexie și slăbire, modificarea tranzitului intestinal sau o tumoare abdominală sau rectală descoperită la examenul clinic pot sugera un cancer colic.

În completarea examenului clinic propriu-zis fiecărui pacient i se va face o examinare a regiunii anorectale și perianale. Astfel, anusul, regiunea perianală și rectul distal vor fi examinate pentru fisuri anale, hemoroizi și mase rectale. Culoarea și caracterul materiilor fecale trebuie întotdeauna examinate macroscopic și se va face testarea pentru sângerări oculte.

Explorări diagnostice

Anuscopia și sigmoidoscopia

Pacienții bănuiți de HDI trebuie să efectueze o sigmoidoscopie și/sau anuscopie precoce pentru detectarea leziunilor distale evidente, cum ar fi hemoroizi sângerânzi, fisură anală, ulcer rectal, proctită sau cancer rectal. Examinarea este dificilă când sângerarea este semnificativă și adesea este imposibil să precizezi dacă sângele vine de deasupra sigmoidoscopului sau dintr-o sursă subiacentă. Sigmoidoscopia este utilă ca primă examinare mai ales la pacienții tineri, sub 40 de ani, cu sângerare relativ minoră (7).

Irigoscopia

Clisma baritată nu își mai găsește locul în diagnosticul HDI activă (continuă) (7). Totuși, examinarea în dublu contrast, la câteva zile după oprirea sângerării, poate fi utilă, deși colonoscopia este explorarea diagnostică preferată din mai multe motive (irigoscopia nu detectează anomaliile vasculare sau uneori leziunile maligne, sursa sângerării în caz de diverticuloză). Prin urmare, colonoscopia este frecvent necesară după irigoscopie (7).

Colonoscopia

Colonoscopia este explorarea diagnostică de elecție în HDI, cu excepția hemoragiilor mari sau a descoperirii sursei sângerării la sigmoidoscopie. Colonoscopia oferă modalitatea directă de vizualizare a mucoasei, se poate efectua în HDI activă, dar nu masivă, și detectează un număr substanțial de leziuni importante, inclusiv la pacienții cu irigoscopie negativă sau diverticuloză (în 30-40% dintre cazurile cu irigoscopie negativă evidențiază cancer, colită, angiodisplazie și polipi). (7)

Dintre pacienții cu hematochezie severă și diverticuloză, cel puțin o cincime prezintă hemoragie diverticulară și beneficiază de tratament colonoscopic cu injecții cu epinefrină, coagulare bipolară sau ambele, astfel prevenindu-se reapariția sângerării și nevoia de intervenție chirurgicală (20).

Colonoscopia de urgență efectuată în primele 24 de ore a detectat locul sângerării în 89,1% dintre cazuri și a reușit hemostaza permanentă la 66,7% (21).

Deși colonoscopia este cel mai utilizat test la pacienții spitalizați, utilizarea ei în HDI severă sau masivă este controversată încă (3).

Angiografia

Angiografia este utilă (7) – la pacientul cu sângerare masivă la care detectează locul sângerării (colon, intestin subțire sau tract superior) și uneori chiar leziunea sângerândă (diverticul, anomalie vasculară sau tumoare) dirijând astfel direct infuzia cu vasopresină sau embolizarea. Cele mai frecvente cauze de HDI diagnosticate angiografic sunt diverticuloza și angiodisplazia; alte leziuni descoperite pot fi ulcerul peptic, diverticulul Meckel, neoplasme și fistula vasculoenterică (7).

Scintigrafia radioizotopică

Se utilizează două tehnici scintigrafice: scintigrafia cu technețiu coloidal, care nu detectează sângerările intermitente sau superioare, și technețiu legat de hematii, care poate fi utilizat înaintea angiografiei. Dezavantajele metodei sunt următoarele (7): este negativă în 70% dintre cazuri; în 30-50% dintre cazuri identifică o arie greșită de sângerare, iar uneori angiografia identifică leziuni la pacienții cu scintigrafie negativă. O altă utilizare este detectarea diverticulului Meckel sângerând cu technețiu pertechnetat care se fixează pe mucoasa gastrică ectopică din diverticul.

Alte tehnici diagnostice

Enteroclisma se folosește adesea pentru evaluarea HDI cronică fără cauză precisă.

Enteroscopia (mai frecvent cea intraoperatorie) poate fi utilă când este suspectată o sursă din intestinul subțire, iar testele standard nu reușesc să localizeze originea.

Testele de laborator utilizate și în HDS sunt: hemograma pentru evidențierea anemiei feriprive, care uneori este singurul semn al pierderii de sânge; examenul microscopic al scaunului pentru evidențierea infecțiilor parazitare, când diareea acompaniază sângerarea; coprocultura în caz de suspiciune a unei infecții enterice, determinarea citotoxinei *Clostridium difficile* în caz de diaree postantibiotică (13). Creșterea ureei sangvine și raportul față de creatinină peste 33-36 sunt sugestive pentru originea superioară a sângerării, fiind importante pentru diagnosticul diferențial cu HDI; totuși, nici un test de laborator nu diagnostichează cu certitudine HDI (3).

Se propune utilizarea unui algoritm de evaluare a pacienților cu HDI (7) (fig 1).

Forme clinice

Hemoragia din tractul intestinal inferior poate fi clasificată ca profuză (masivă), moderată, ocultă sau de origine obscură.

HDI masivă

Aproximativ 10-15% dintre pacienții consultați de gastroenterologi prezintă hematochezie severă continuă provenită din tractul gastrointestinal inferior (22). Șocul, hipotensiunea ortostatică, hematochezia continuă și „semnificativă", scăderea hemoglobinei sau hematocritului și necesarul de sânge transfuzat reprezintă criteriile utilizate de majoritatea autorilor pentru definirea hematocheziei masive sau severe (3).

În caz de HDI masivă există, de obicei, o eliminare bruscă de sânge roșu sau maroniu prin rect, adesea asociată cu slăbiciune și ameteli sau lipotimie. De multe ori pacienții au prezentat simptome premergătoare puține sau deloc, iar simptomele și semnele abdominale în momentul hemoragiei sunt minime. Sângerarea masivă la adulții tineri este cel mai adesea datorată colitei ulcerative, iar dacă aceasta este exclusă urmează diverticuloza sau, mai rar, malformațiile arteriovenoase (14). Sângerarea diverticulară masivă se produce de obicei din colonul ascendent și cec, ca și în cazul malformațiilor arteriovenoase care sângerează. Cancerul și polipii rareori produc hemoragie masivă.

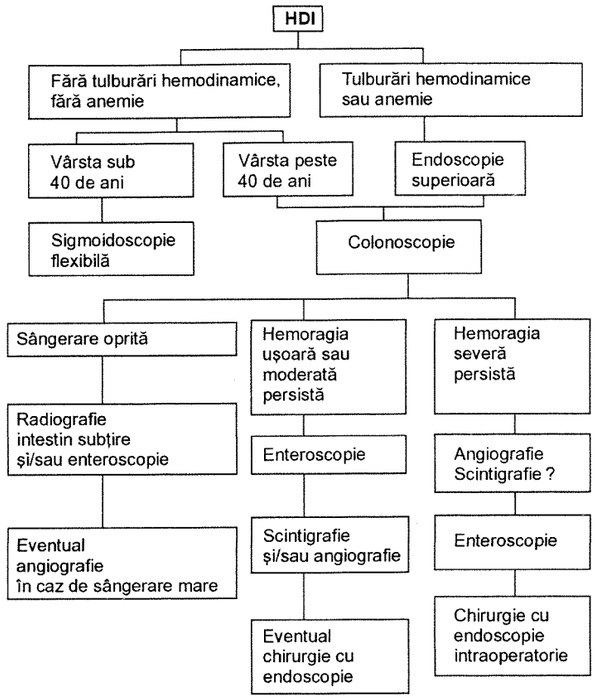


Fig. 1. Algoritm de diagnostic al HDI (7).

HDI profuză provenită din colon încetează spontan cu tratament conservativ la aproximativ 75% dintre pacienți (14); totuși 10-15% necesită proceduri diagnostice și terapeutice urgente (23).

HDI moderată

De obicei sângerarea provenită din intestinul gros este de grad ușor sau moderat și intermitentă. Durerea în aria anală asociată numai cu eliminarea de sânge roșu aprins sugerează sângerarea dintr-o fisură anală, un hemoroid trombozat, un carcinom cu infiltrare sfincteriană sau o boală rectală. Dungile de sânge roșu pe scaun, eliminarea de sânge cu mucus, diareea, tenesmele sau nevoia imperioasă de defecare vor sugera o boală rectală sau sigmoidiană. Sângele provenit din colonul ascendent este roșu închis dacă sângerarea nu este rapidă; este, de asemenea, caracteristic amestecat cu materiile fecale și nu le acoperă, așa cum se întâmplă când sângerarea provine din colonul descendent (24).

Pacienții cu HDI se pot grupa în trei categorii majore: sângerare recentă minoră sau ocultă, sângerare severă care s-a oprit și sângerare severă și activă (5).

Evoluție. Complicații

Majoritatea HDI (80% dintre episoadele acute) se opresc spontan; totuși, sângerarea este recurentă la 25% dintre pacienți (5). Identificarea precisă a sursei sângerării este crucială pentru o evoluție satisfăcătoare. Terapia specifică, cum ar fi rezecția colică pentru diverticuloza sângerândă, este asociată cu cea mai mare rată de succes și cu cea mai mică morbiditate (6). Mortalitatea este mai mare printre pacienții cu sângerare persistentă și recurentă, la vârstnicii cu hemoragii mari, dar este în scădere în ultimele decade (5, 14). Aceasta poate fi atribuită îmbunătățirii tehnicilor de diagnostic care permit o mai bună localizare și intervenția terapeutică precoce, astfel încât rata mortalității este mai mică de 5-10% (14), dar crește la pacienții care sângerează din nou după spitalizare (25). Vârsta este asociată cu o rată crescută de comorbiditate, cu o mai mare utilizare a medicamentelor și cu prezentare clinică atipică, de aceea necesită resuscitare hemodinamică susținută, anticoagulare și terapie endoscopică și chirurgicală (26).

Riscul revenirii sângerării după tratamentul inițial este clar corelat cu cauza primară (18). Singurele leziuni care pot fi îndepărtate definitiv sunt diverticulul Meckel sau cancerul. Sângerarea poate apărea din nou în următoarele situații (18): dacă nu s-a stabilit diagnosticul sursei sângerării; în caz de recurență după tratamentul inițial (de exemplu angiodisplaziile cecale tratate endoscopic); sângerare dintr-o a doua leziune (de același tip – de exemplu leziune vasculară sau asociată); din sursa reală nediagnosticată inițial (eroarea clasică este

îndepărtarea unui diverticul sigmoidian când sângerarea provine dintr-o angiodisplazie cecală).

Complicațiile mai frecvente depind de severitatea sângerării (anemie posthemoragică acută severă sau șoc hemoragic), de vârsta pacientului (evoluție mai gravă la vârstnici) și de asociațiile morbide coexistente (cardiorespiratorii, hepatice, renale) care se pot agrava.

Diagnostic pozitiv

Abordarea diagnostică a HDI acute se face în funcție de rata (moderată sau severă) și frecvența (continuă sau recurentă) a sângerării (5).

Pacienții cu sângerare moderat severă oprită sau continuă într-un ritm lent vor fi examinați inițial cu anuscopie sau sigmoidoscopie pentru excluderea cauzelor anorectosigmoidiene. Totuși, dacă există o suspiciune clinică de HDS, atunci evaluarea diagnostică trebuie să înceapă cu un lavaj nazogastric. La 5-10% dintre pacienții cu hematochezie este prezentă o sursă superioară (ulcer duodenal, de exemplu) și în unele dintre aceste cazuri aspiratul nazogastric este negativ (7). După excluderea unei HDS se efectuează lavaj colic și colonoscopie. Este dificil de făcut un diagnostic pozitiv de sângerare diverticulară sau angiodisplazică dacă leziunea nu sângerează activ sau nu prezintă stigmate de hemoragie recentă; de obicei diagnosticul este prezumtiv, întrucât sângerarea se oprește de cele mai multe ori spontan sau este intermitentă. Irigoscopia în dublu contrast reprezintă o soluție alternativă când colonoscopia nu este posibilă.

La pacienții cu hemoragie care continuă într-un ritm lent, dar semnificativ, se poate încerca scintigrafia și în caz de rezultat negativ enteroclisma sau enteroscopia, în funcție de vârsta pacientului. În caz de rezultat negativ se încearcă angiografia mezenterică și apoi endoscopia intraoperatorie (5) (fig. 2).

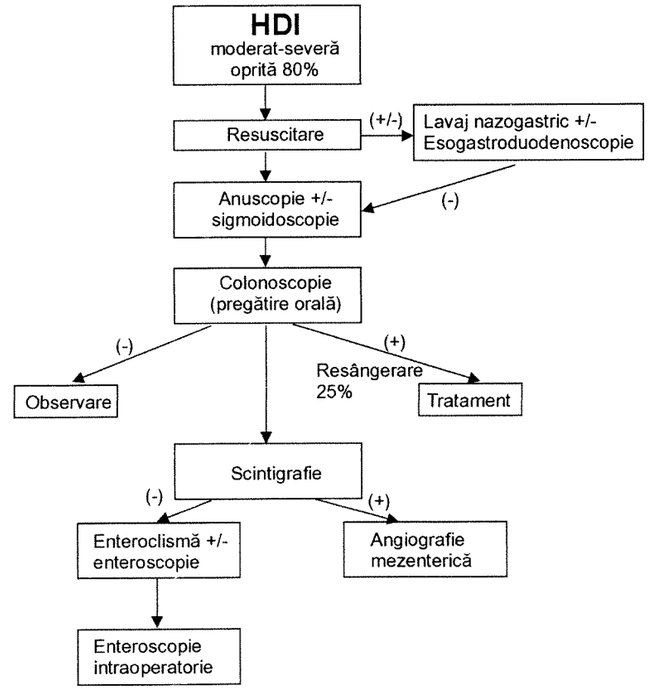


Fig. 2. Abordarea diagnostică a HDI oprite.

La pacienții cu hemoragie severă, continuă sau recurentă, primul pas este resuscitarea adecvată și eficientă înaintea oricărei explorări diagnostice (fig. 3).

Resuscitarea include administrarea de fluide intravenos, transfuzie de sânge și corectarea oricărei coagulopatii, după care se efectuează un lavaj nazogastric, iar dacă acesta este pozitiv, o endoscopie superioară. După excluderea unei sângerări din tractul superior, se efectuează colonoscopia precedată de o pregătire rapidă orală. Uneori, în funcție de situația clinică (sângerare rapidă ce alterează vizibilitatea) și de dotarea existentă, în locul colonoscopiei se preferă scintigrafia care poate fi urmată de angiografie în cazurile cu sângerare activă. Originea hemoragiei este identificată la aproximativ 90% dintre pacienți cu un astfel de algoritm (5).

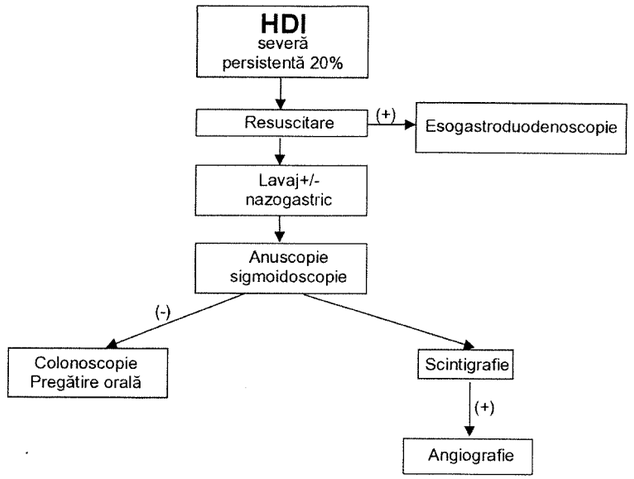


Fig. 3. Abordarea diagnostică a HDI severă persistentă (5).

Diagnostic etiologic

Diagnosticul pozitiv cuprinde, alături de recunoașterea HDI, a stabilirii continuării sau opririi sale și a severității, ***stabilirea etiologiei.***

Boli anorectale

Cele mai frecvente boli anorectale însoțite de HDI sunt hemoroizii, fisurile anale, prolapsul rectal și rectocelul, cancerul anal, fistulele anale și varicele rectale secundare hipertensiunii portale. Prezența lor este sugerată de episoade intermitente de sânge roșu împrăștiat sau acoperind cilindrul fecal sau picurând în toaletă la sfârșitul defecației sau uneori scurgându-se din rect în afara defecației (9). De obicei constipația coexistă și predispune la sângerare. În toate aceste cazuri tratamentul preferat este chirurgical (9).

Sângerarea hemoroidală este deobicei nedureroasă, deși există o senzație de tensiune și greutate care acompaniază dischezia prezentă la acești pacienți. Hemoroizii și fisurile anale sunt probabil cele mai frecvente cauze de HDI intermitentă; numai rareori cantitatea de sânge este suficient de mare pentru a determina anemie feriprivă sau suficient de severă și acută pentru a necesita transfuzii. Hemoragia masivă din hemoroizii necomplicați este rară, dar poate apărea din varicele rectale la pacienții cu hipertensiune portală (14). În caz de tromboză hemoroidală apare durerea anală acută și un nodul roșu sau maroniu la nivelul circumferinței anale. Prezența hemoroizilor nu exclude posibilitatea existenței unui polip sau cancer situat mai sus și sângerarea nu trebuie pusă pe seama lor înainte ca rectul și colonul să fie cercetate pentru alte leziuni potențial sângerânde (14).

Durerea anală acută în timpul sau după defecare sugerează fisura anală ca sursă de sângerare. Prolapsul rectal și rectocelul determină sângerări minore asociate de pacienți cu dischezie, senzație de prolabare în timpul și după defecare și nevoia de evacuare manuală a materiilor fecale prin dilatarea orificiului anal sau presiune perineală pentru ajutarea evacuării.

Fistulele anale pot sângera din țesutul de granulație din jurul orificiului, însă scurgerea de fecale și disconfortul cronic sunt simptomele cronice obișnuite.

Cancerul anal este rar; el trebuie suspectat la tineri sau bătrâni în caz de infiltrare nedureroasă perianală. O biopsie este necesară în caz de suspiciune chiar atunci când există leziuni cronice (hemoroizi, prolaps rectal, fistule sau fisuri).

Boala diverticulară

Sângerarea diverticulară este frecventă la vârstnici hipertensivi cu constipație ușoară sau severă (60% dintre cazuri) (9). Tabloul clinic tipic este cu sângerare abundentă, nedureroasă, instalată brusc la un pacient cu o constipație de lungă durată. Sângerarea este în mod tipic abruptă, rapidă, adesea masivă, nedureroasă, autolimitată în majoritatea cazurilor, dar se produce resângerarea (13). Diverticuloza nu este o cauză de sîngerare ocultă, iar diverticulita este rar asociată cu sângerare semnificativă (5). În ciuda marii frecvențe a diverticulozei colonului stâng, 50-70% din diverticulii sângerânzi apar în colonul drept din motive neclare; probabil diverticulii colici drepți prezintă gâturi și cupole mai largi, ceea ce determină expunerea mai intensă a mucoasei subțiri ce acoperă vasa-recta la factori nocivi (5). Studii recente utilizând colonoscopia la un număr limitat de pacienți sugerează că totuși diverticulii sângerânzi par a fi mai frecvent întâlniți în colonul stâng (27). Diagnosticul sângerării diverticulare necesită colonoscopia sau uneori scintigrafie și angiografie.

Angiodisplazia

Angiodisplazia este o cauză obișnuită (20-40%) și obscură de HDI acută sau sângerare lentă, intermitentă, mai frecventă la vârstnici (2/3 peste 70 de ani) cu hipertensiune și stenoză aortică (5). Endoscopic, leziunea apare ca o rețea vasculară circulară, de obicei leziuni multiple, mai mici de 5 mm în diametru, localizate mai frecvent în cec și colonul drept.

Patogeneza angiodisplaziei este necunoscută, dar se susține că obstrucția intermitentă (mai ales în peretele cecal) a venelor submucoase, eventual a întregii unități arterioro-capilaro-venoasă creează o comunicație arteriovenoasă. La 80% dintre pacienții cu angiodisplazie sângerândă aceasta se va opri spontan deși va sângera din nou la tot atâtea cazuri, iar sângerarea cronică ocultă conduce la anemie feriprivă (13). Diagnosticul ectaziilor vasculare poate fi făcut colonoscopic sau angiografic. Sensibilitatea diagnostică a colonoscopiei este de 80%, iar specificitatea de 90%. Deși angiografia detectează sângerarea la 86% dintre pacienții cu hemoragie activă, rata sângerării trebuie să fie cel puțin 0,5 ml/minut (2). Diagnosticul este dificil din cauza frecvenței crescute la vârstnici fără istoric de sângerare semnificativă și identificării rare a sângerării active; totuși, dacă nici o sursă de sângerare nu este identificată la un pacient cu HDI recurentă sau persistentă semnificativă, sau cu anemie semnificativă în prezența angiodisplaziei, tratamentul este indicat. Tratamentul de elecție pentru controlul sângerării a fost rezecția segmentară colică, dar această procedură este asociată cu o rată de 10% a resângerării și cu o mortalitate de 7-8% (2). Fotocoagularea laser (Nd:YAG laser) controlează sângerarea la 84% dintre pacienți cu o rată de 6% a complicațiilor; metoda este indicată la pacientul instabil hemodinamic care nu beneficiază de rezecție chirurgicală (2). Cateterizarea superselectivă cu infuzie de substanțe vasoconstrictoare are efect de scurtă durată, iar embolizarea superselectivă este dificil de efectuat și asociată cu riscul de infarct colic (2).

Polipii și tumorile colorectale

Polipii pot fi descoperiți în ileon (20%), unde produc invaginație, sau în colon (80%), unde determină mai ales sângerare ocultă și uneori hematochezie. Polipii produc rareori sângerare masivă. Polipii adenomatoși, mai ales cei mari și predispuși la strangulare sau ulcerare pot fi responsabili de sângerare intermitentă, proaspătă, în cantitate mică și amestecată cu mucus sau fecale. Polipii juvenili (hamartoame) sângerează la copii și uneori prolabează anal (aspect de „cireașă") (13). Polipoza familială sau ereditară necomplicată sângerează arareori, dar în sindromul Peutz-Jegher și Cronkhite-Canada sângerarea poate fi simptom de debut (13). Polipectomia endoscopică este prima alegere terapeutică.

Adenocarcinomul colonului și rectului este o cauză comună de sângerare intermitentă de obicei ușor-moderată, însă ocazional masivă. Când o tumoare este prezentă în colonul descendent sigmoid sau rect, hemoragia rectală este adesea un simptom de alarmă alături de modificarea bruscă a tranzitului intestinal (constipație, scaun „în creion" sau schibale de oaie) datorate rigidității colice infiltrate de tumoarea parțial obstructivă. La nivelul colonului drept principalul simptom este oboseala datorată anemiei feriprive, însoțită de un test pozitiv pentru sângerarea ocultă. Neoplasmele colice apar predominant la vârstnici, prezentându-se cu sângerare intermitentă minoră sau test pentru sângerare ocultă pozitiv. Tumorile intestinului subțire sunt rare și pot fi sugerate de un istoric de obstrucție intermitentă a intestinului subțire, fiind diagnosticate prin enteroclismă sau radiologic. Rezolvarea definitivă este rezecția chirurgicală sau colonoscopică.

Boala inflamatorie intestinală

Rectocolita hemoragică sau boala Crohn trebuie suspectate dacă durerea abdominală este urmată de diaree mucopurulentă și scurgere sangvinolentă. În colita ulceroasă nu este neobișnuită sângerarea abundentă cu anemie secundară, necesitând transfuzii. Sângerările masive sunt rare (0,6-2% în boala Crohn – 28), iar tratamentul este al bolii de bază. Sângerarea rectală este descoperită la aproape toți pacienții cu colită ulcerativă și la aproximativ 25% dintre pacienții cu boală Crohn; totuși, hemoragia severă apare doar la 1-5% dintre cazuri. În colita ulceroasă hemoragia severă este de obicei asociată cu manifestări sistemice severe, creând confuzie diagnostică; în boala Crohn apare mai frecvent în localizarea ileocolică și în cazurile cu evoluție îndelungată apare din nou sângerarea (50% dintre cazuri) și necesită frecvent intervenție chirurgicală (2/3-3/4 dintre pacienți) (29).

Sindromul ischemic intestinal

Debutul sindromului este acut, cu hematochezie și durere în abdomenul inferior stâng.

Diagnosticul diferențial se face cu colitele infecțioase, colita ulcerativă, boala Crohn și colita pseudomembranoasă. Pacienții cu sângerare severă sau continuă necesită antibiotice cu spectru larg, iar rezecția chirurgicală este indicată în cazurile cu hemoragie incontrolabilă sau semne peritoneale.

Diverticulul Meckel

Diverticulul Meckel sîngerează în 20-30% dintre cazuri din cauza ulcerării metaplaziei gastrice sau

pancreatice. Este cea mai frecventă cauză de sîngerare gastrointestinală la copii, exteriorizată în mod tipic prin hematochezie cu sânge roşu închis. Diagnosticul preoperator poate fi susţinut radioizotopic *(99mTC sodium pertechnetate)* demonstrând existenţa mucoasei gastrice ectopice prin fixarea de celulele parietale (sensibilitate 75-100%, 15% rezultate fals pozitive, 25% rezultate fals negative) (9). Acurateţea testului poate fi îmbunătăţită utilizând pentagastrina, care creşte preluarea trasorului de către celulele parietale. Angiografia este utilă în sângerarea activă. Rezecţia chirurgicală reprezintă terapia de elecţie.

Invaginaţia intestinală

Invaginaţia intestinală este determinată de hipertrofia plăcilor Peyer la copii sau a polipilor la adulţi şi vârstnici. Ecografiá este cea mai bună explorare diagnostică neinvazivă, deşi clisma baritată este adesea diagnostică şi terapeutică. De obicei, scurgerea de sânge nu este dramatică şi coagulantele (acidul tranexamic 1,5 g) adăugate la o clismă pot opri sângerarea (9).

Alte cauze

Numeroase colite infecţioase produc diaree şi eliminare de mucus şi sânge, însoţite uneori de febră. Se efectuează culturi pentru bacterii (*Shigella, Escherichia Coli* etc.), fungi şi protozoare (*Entamoeba histolytica*) şi paraziţi. Colonoscopia şi biopsia sunt, de asemenea, utile pentru diferenţierea colitei ulcerative de cea amoebică.

Surse de sângerare pot fi şi colita pseudomembranoasă şi colita de iradiere.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial cuprinde mai multe aspecte: excluderea falselor hemoragii, aprecierea severităţii pierderii de sânge şi precizarea cauzei inferioare a hemoragiei (diagnostic de sindrom) şi boala cauzatoare (diagnostic etiologic).

Prognostic

Prognosticul HDI este bun, întrucât HDI acută se opreşte spontan în 75-90% dintre cazuri (18). Rata mortalităţii HDI acute este raportată la 10-15% (18). Prognosticul depinde de boala de fond, gradul pierderii de sânge, accesul la mijloace performante de diagnostic, morbiditatea asociată şi adoptarea măsurilor terapeutice adecvate.

Tratament

Tratamentul cuprinde măsuri generale adresate hemoragiilor şi măsuri etiologice. Multe dintre metodele terapeutice necesare în HDI sunt similare cu cele din HDS, unde sunt descrise detaliat.

Tratament medical

Resuscitarea pacientului este prima măsură terapeutică. Majoritatea pacienţilor la care se opreşte hemoragia necesită tratament electiv al sursei sângerării, în funcţie de diagnostic (vezi etiologia HDI). Măsuri urgente sunt indicate la pacienţii care necesită transfuzie cu mai mult de 3 unităţi (14), iar chirurgia este luată în considerare la peste 6 sau mai multe unităţi transfuzate (14).

Terapia definitivă este colonoscopică, angiografică sau chirurgicală.

Vasopresina administrată intraarterial controlează 90% dintre hemoragiile provenite din diverticuli şi angiodisplazie (13), restul pacienţilor necesitând terapie chirurgicală. Din cauza complicaţiilor ischemice, tehnica embolizării ar trebui utilizată ca ultima măsură terapeutică la pacienţii cu contraindicaţie chirurgicală şi la vârstnici (14).

Terapia colonoscopică include (5,14) coagularea multipolară sau bicap, coagularea monopolară cu *hot biopsy* sau *heater probe* şi coagularea laser (argon, Nd-YAG). Terapia hemostatică endoscopică poate fi utilă în tratamentul ectaziilor vasculare, al ulcerelor cu sângerare discretă şi sângerare postpolipectomie şi pentru polipectomia polipilor sângerânzi (7). Rata resângerării este între 10-30%; complicaţiile sunt neobişnuite, incluzând sângerarea şi perforaţia, iar necesarul de transfuzii scade semnificativ în cazul hemostazei pentru angiodisplazie (14). Terapia endoscopică este indicată numai cînd o sursă discretă de sângerare este identificată pe baza stigmatelor de hemoragie recentă, chiar dacă sângerarea este activă sau inactivă. Numai 20% dintre pacienţii cu HDI prezintă o leziune care poate fi tratată endoscopic (4).

Tratament chirurgical

Tratamentul chirurgical este în general necesar pentru hemoragia majoră, persistentă sau recurentă, provenită dintr-o mare varietate de cauze colonice, care nu poate fi tratată medical, endoscopic sau angiografic. Tipul intervenţiei chirurgicale depinde de cauza HDI. Rezecţia segmentară poate fi efectuată dacă locul sângerării a fost localizat preoperator. Hemicolectomia dreaptă este cea mai frecventă operaţie segmentară efectuată, deoarece majoritatea diverticulilor şi angiodisplaziilor este localizată pe colonul drept. Pentru pacienţii cu hemoragie recurentă de cauză nedeterminată poate fi necesară o colectomie subtotală. Rata mortalităţii globale chirurgicale este aproximativ 5% (5). Unii autori recomandă în HDI acută utilizarea mai frecventă a rezecţiei colice totale/subtotale decât a rezecţiei colice limitate, întrucât reapariţia sângerării a fost semnificativ scăzută, iar morbiditatea şi mortalitatea asemănătoare (10).

Profilaxie

Prevenirea apariţiei HDI este posibilă în unele cazuri: consumul de antiinflamatoare nesteroidiene, terapia adecvată a hemoroizilor şi a altor boli perianale, prevenirea colitelor infecţioase şi a sângerării în hipertensiunea portală. Profilaxia recurenţelor constă în terapia adecvată a bolii de bază cauzatoare de sângerare.

Bibliografie

1. Pascu O. Hemoragia digestivă inferioară. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* Bucureşti: Ed. Tehnică 1997: 133-140.

2. Helmrich GA, Stallworth JR, Brown JJ. Angiodysplasia: characterization, diagnosis, and advances in treatment. South Med J 1990; 83: 1450-1453.

3. Peter DJ, Dougherty JM. Evaluation of the patient with gastrointestinal bleeding: an evidence based approach. Emerg Med Clin North Am 1999; 17: 239-261.

4. Gostout CJ. The Role of Endoscopy in Managing Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. NEJM 2000; 342: 125-127.

5. DeMarkles MP, Murphy JR. Acute lower gastrointestinal bleeding. Medical Clinics of North America 1993; 77: 1085-1096.

6. Vernava AM 3rd, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. Dis Colon Rectum 1997; 40: 846-58.

7. Laine L. Acute and Chronic Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*: WB Saunders 1999, CD.

8. Silber G. Lower gastrointestinal bleeding. Pediatr Rev 1990; 12: 85-93.

9. Bianchi Poro G, Bruno F. Acute gastrointestinal bleeding. In: Bianchi Poro G eds. *Gastroenterology and Hepatology*: McGraw-Hill International 1999: 32-34.

10. Schilling MK, Scheurer U, Buchler MW. Lower gastrointestinal hemorrhage: etiologic assessment and surgical concept. Zentralbl Chir 1998; 123: 1400-1404.

11. Boudet MJ, Lacaine F. Diagnosis and treatment of colonic and anorectal hemorrhages. Rev Prat 1995; 45: 2307-12.

12. Machicado GA, Jensen DM. Acute and chronic management of lower gastrointestinal bleeding: cost-effective approaches. Gastroenterologist 1997; 5: 189-201.

13. Bogoch A. Lower Intestinal Bleeding. In: Haubrich WS, Shaffner F, Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology.* WB Saunders 1995: 80-83.

14. Elta GH. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott-Raven 1996, CD.

15. Elta GH. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott-Raven 1999: 729-734.

16. Miller LS, Barbarevech C, Friedman LS. Less frequent causes of lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23: 21-52.

17. Peuda DA, Lanza FL, Goustout CJ et al. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: Preliminary findings. Am J Gastroenterol 92: 924, 1997.

18. Spencer J. Acute Colonic and Other Lower Gastrointestinal Bleeding. In: Bouchier IA, Allan RN, Hodgston HJF, Keighley MRB eds. *Gastroenterology. Clinical Science and Practice.* WB Saunders 1993: 975-986.

19. Zuckerman GR, trellis DR, Sherman TM, et al. An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bledding. Dig Dis Sci 1995; 40:1614.

20. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. The New England Journal of Medicine 2000; 13: 78-82.

21. Ohyama T, Sakurai Z, Ito M et all. Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. Digestion 2000; 61: 189-92.

22. Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. Gastrointest Endosc Clin N AM 1997; 7: 447-498.

23. Billingham RP. The conundrum of lower gastrointestinal bleeding. Surg Clin North Am 1997; 77: 241-52.

24. Bogoch A. Lower Intestinal Tract Bleeding. In: *Bockus Gastroenterology.* Haubrich WS, Shaffner F, Berk JE eds. WB Saunders 1990: 102-104.

25. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. Am J Gastroneterol 1997; 92: 419.

26. Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal Bleeding in Older People. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29:1-36.

27. Foutch PG, Zimmerman K. Diverticular bleeding and the pigmented protuberence (sentinel clot); clinical implications, histopatological correlation, and results of endoscopic intervention. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2589.

28. Ortiz V, Nicolas D, Nos P, Berenguer J. Severe lower digestive hemorrhage in Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol 1999; 22: 18-21.

29. Farmer RG. Lower gastrointestinal bleeding in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Jpn 1991; 26 Suppl: 93-100.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ OCULTĂ

Dorel Sâmpelean

Hemoragia digestivă ocultă (HDO) este sângerarea digestivă care nu modifică culoarea scaunului, fiind dovedită printr-un test pozitiv de sângerare ocultă fecală sau prin prezența unei anemii feriprive (1,2).

Epidemiologie

Frecvența HDO pare să fie destul de mare, până la 1 din 20 de persoane, iar anemia feriprivă cronică până la peste 15% din populație (3).

Prevalența leziunilor responsabile de HDO variază cu vârsta și aria geografică (parazitozele intestinale sunt cea mai frecventă cauză în țările tropicale și subtropicale) (4).

Etiologie

HDO poate proveni din orice segment al tractului gastrointestinal (tabelul 1).

Cel mai frecvent, cauza sângerării poate fi un ulcer gastric sau duodenal, apoi eroziuni gastrice, esofagiene sau duodenale (30-70% dintre anemiile feriprive la adulți). Cancerele digestive (mai ales cancerul de colon și polipii, dar și cancerul gastric) constituie a doua cauză de HDO. Hernia hiatală largă, prin eroziunile longitudinale caracteristice (eroziuni Cameron), se întâlnește la 10% dintre pacienții cu anemie feriprivă, iar anemia survine de 16 ori mai frecvent în hernia hiatală; malformațiile vasculare digestive apar până la 6% dintre anemiile feriprive (3). Enterocolitele infecțioase și parazitare (mai ales anchilostoma) produc sângerări și anemie.

Tabelul 1

Cauzele HDO (2)

Bolile tractului gastrointestinal
Esofagul
Esofagite, ulcer, tumori, varice
Stomacul și duodenul
Ulcer, gastrită erozivă, tumori, hernie hiatală
Intestin subțire
Boală Crohn, diverticul Meckel
Colon, rect și anus
Hemoroizi, fisură anală
Polipi, carcinom
Diverticuloză, diverticulită
Boală inflamatorie intestinală
Alte forme de colite
Malformații arteriovenoase
Boli sistemice
Infecții sistemice, colagenoze
Boli ale sângelui
Hipoprotrombinemie
Leucemie, limfom
Purpură
Boli ale vaselor de sânge
Telangiectazia hemoragică ereditară
Boli ale organelor de vecinătate
Sângerare nazală, bucală, faringiană
Boli biliopancreatice

O cauză importantă este cea iatrogenă: antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), aspirina, anticoagulantele, antibioticele. Cel mai frecvent anticoagulantele scot în evidență o leziune preexistentă, nu determină sângerare. Gastroenteropatia AINS rezultă din inhibarea activității ciclooxigenazei epiteliale și reducerea consecutivă a prostaglandinelor protectoare a mucoasei (4).

Există mult mai rar și cauze extragastrice: înghițirea sângelui provenit din surse traheobronșice, oronasofaringiale, dentare sau voluntar.

Tablou clinic

HDO se poate prezenta sub mai multe forme (5): poate fi acută și autolimitată sau cronică, de cauză cunoscută sau obscură (4). Unii pacienți prezintă simptome de tip gastrointestinal ale bolii cauzatoare și/sau cele datorate anemiei feriprive, în timp ce alții au numai anemie feriprivă neexplicată, manifestată prin astenie, dispnee de efort, tahicardie, inapetență, paloarea tegumentelor și mucoaselor, coilonichie, glosită. La femeile și copiii cu anemie feriprivă pot apărea, până la 50% dintre cazuri, în diferite tipuri de pica (pagofagia, geofagia etc.), care dispar după tratament. La alții sângerarea ocultă este descoperită în scaun în timpul unor examinări de rutină sau ca screening. Un singur test pozitiv de sângerare ocultă nu este totuși indicator de boală, deoarece el poate rezulta dintr-o eroare de colectare și păstrare sau traumatism cauzat de clismă sau rectosigmoidoscopie, motiv pentru care trebuie interpretat în context clinic. Într-un context clinic sugestiv (simptome, anemie feriprivă) sau când persistă pozitivitatea testului (la trei examinări consecutive corect efectuate) se declanșează un program de investigații pentru descoperirea cauzei.

La examenul clinic se pot descoperi, pe lângă semnele bolii cauzatoare, și diverse anomalii ale tegumentelor, mucoaselor și fanerelor (coilonichie, glosită, cheilită etc.). Uneori apare asocierea anemiei feriprive cu inele esofagiene (sindromul Plummer-Vinson sau Paterson-Kelly).

Explorări diagnostice

Explorările diagnostice se referă la teste chimice de detectare a sângelui în materiile fecale sau vărsătură: reacțiile Gregersen sau Adler sau cu Guaiac (Hemocult, HemoFec etc.). Chiar cu aceste teste este greu de detectat HDO când sângerarea este intermitentă și insuficientă pentru a cauza anemie. Pierderile fecale de sânge de peste 20 ml/zi sunt necesare pentru pozitivarea clară a reacțiilor Hemocult. Este de asemenea dificil de a detecta HDO intermitentă chiar când bolnavul prezintă anemie.

Unele studii izotopice (^{51}Cr) sunt utile pentru precizarea cauzei digestive a sângerării.

Testele de laborator confirmă prezența, severitatea și existența feriprivă a anemiei.

Pot fi necesare explorările diagnostice utilizate pentru evaluarea HDS sau HDI.

Evoluție. Complicații

În cazul nediagnosticării și tratării cauzei, HDO evoluează cu anemie feriprivă și consecințele ei, la care se asociază evoluția și complicațiile bolii cauzatoare.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv necesită descoperirea cauzei sângerării. La pacienții cu simptome digestive superioare, evaluarea începe cu colonoscopia, mai ales la cei peste 40 de ani. Unii clinicieni utilizează sigmoidoscopia flexibilă și irigoscopia în dublu contrast, în locul colonoscopiei. În caz de rezultat neconcludent, se efectuează endoscopia superioară doar la pacienții cu anemie feriprivă și, probabil, la cei cu persistența testelor pozitive de sângerare (1).

Pacienții cu anemie feriprivă și fără o sursă extradigestivă identificabilă trebuie să efectueze atât endoscopie superioară, cât și inferioară, deoarece pot exista leziuni concomitente în tractul digestiv superior și inferior. Dacă nu este identificată nici o leziune, se efectuează o biopsie duodenală, deoarece boala celiacă poate fi responsabilă de anemie prin malabsorbție. Poate fi utilă, de asemenea, enteroclisma.

Tratament

Tratamentul vizează cauza și corectarea anemiei feriprive. Terapia adecvată a leziunii cauzatoare previne morbiditatea și mortalitatea specifică ei și oprește definitiv pierderea de fier (6). Unii pacienți cu leziuni cronice benigne sângerânde pot fi tratați numai prin terapie îndelungată cu fier (sulfat feros oral).

Bibliografie

1. Laine L. Acute and Chronic Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. WB Saunders 1999.

2. Bogoch A. Lower Intestinal Bleeding. In: Haubrich WS, Shaffner F, Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology*. WB Saunders 1995: 80-83.

3. Pascu O. Hemoragia ocultă. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică*. București: Ed. Tehnică 1997; 141-142.

4. Elta GH. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. În Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology*, Lippincott-Raven, 1996, CD.

5. Bogoch A. Lower Intestinal Tract Bleeding. In: Haubrich WS, Shaffner F, Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology*. WB Saunders 1990: 102-104.

6. Young GP. Approach to the Patients With Occult Gastrointestinal Bleeding. In: Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott-Raven 1999: 743-752.

OCLUZIA INTESTINALĂ

Liviu Vlad

Cadru nosologic

Ocluzia intestinală reunește un sindrom cu variate etiologii, caracteristica comună a acestora fiind existența unui obstacol mecanic sau o abolire a activității peristaltice a musculaturii tractului intestinal, ce determină suprimarea completă și persistentă a tranzitului intestinal. Cauza ocluziei este variabilă, iar modul în care leziunea anatomopatologică declanșează ocluzia poate fi variat: brutal, progresiv sau insidios. Ocluzia intestinală este o urgență terapeutică, decizia chirurgicală fiind de cele mai multe ori imperativă și rezolutivă atât etiologic, cât și patogenetic.

Ca orientare generală și atitudine terapeutică, prima etapă o constituie recunoașterea sindromului ocluziv, precum și bilanțul consecințelor sale fiziopatologice; urmează precizarea sediului și a mecanismului ocluziei, care permite o orientare etiologică, și luarea deciziei terapeutice cu evaluarea indicației chirurgicale de urgență pentru înlăturarea obstacolului.

Progresele realizate în materie de ocluzie intestinală se pot sintetiza în: diagnosticul precoce, reechilibrarea hidroelectrolitică rapidă, aspirația și decomprimarea gastrointestinală, precum și o terapie chirurgicală precoce pentru prevenirea gangrenei intestinale și a peritonitei. Aceste principii de tactică chirurgicală au precedat apariția antibioterapiei, a monitorizării hemodinamice invazive și a nutriției parenterale. Toate aceste achiziții terapeutice au contribuit la o substanțială scădere a morbidității și mortalității în ocluzia intestinală mecanică (1).

Ocluzia intestinală mecanică se caracterizează prin imposibilitatea progresiunii tranzitului intestinal, deoarece lumenul intestinal este blocat. Spre deosebire de ocluzia mecanică, *ocluzia funcțională sau dinamică* se caracterizează prin lipsa progresiunii tranzitului intestinal deoarece motilitatea intestinală este cea afectată, fără a fi un obstacol mecanic. Ocluzia mecanică poate fi simplă, cu obstrucția completă sau incompletă a lumenului și fără afectarea irigației sangvine a segmentului ocluzionat. Strangulările se caracterizează prin afectarea precoce a irigației segmentului intestinal ocluzionat, consecința fiind leziunile ischemice ce evoluează rapid spre gangrenă. În ocluziile prin strangulare obstrucția este de obicei completă, dar unele obstrucții incomplete se pot asocia cu strangulare sau leziuni ischemice.

Ocluziile intestinale pot fi clasificate după etiologia sau sediul leziunii obstructive.

Cauzele cele mai frecvente pot avea un sediu intraluminal, intramural sau extrinsec. În funcție de nivelul obstacolului, ocluziile sunt înalte (pilor, duoden, jejunul proximal), mijlocii (jejuno-ileonul) și joase (ileonul terminal, zona ileo-cecală, colonul, rectul).

De asemenea, trebuie făcută distincția între *ocluzia în ansă deschisă* și cea în *ansă închisă*.

În ocluzia prin *ansă deschisă,* blocajul tranzitului este reprezentat de obstacolul mecanic, iar proximal ansa ocluzionată este liberă, putându-se evacua prin vărsătură sau aspirație digestivă. În ocluzia *prin ansa închisă (closed loop)* ansa este blocată la ambele extremități, distensia este progresivă, iar evacuarea proximală imposibilă.

Exemple de ocluzie prin ansă închisă sunt: volvulusul cu diverse localizări, încarcerarea herniară, ocluziile colice prin tumoare cu valvulă ileo-cecală continentă.

Clasificarea cauzelor de ocluzie mecanică este redată în tabelul I.

Tabelul I

Cauzele ocluziilor intestinale

Clasificarea ocluziilor mecanice
Cauze intraluminale
Corpii străini
Baritomul
Fecalomul
Tricho- sau fitobezoarul
Ileusul biliar
Ileusul meconial
Paraziții (ex. ghem de ascarizi)
Invaginația
Leziuni polipoide exofitice intraluminale obstructive
Cauze intramurale
Congenitale:
Atrezii, stenoze, membrane
Duplicația intestinală
Diverticulul lui Meckel
Inflamatorii:
Boala Crohn
Diverticulita
Stenozele postischemice
Enterita radică
Traumatice:
Hematomul intramural posttraumatic
Neoplazice:
Tumori intestinale primare benigne sau maligne
Tumori metastatice (melanomul)
Cauze extrinseci
Bride, aderențe (congenitale, postoperatorii, postinflamatorii)
Herniile (externe, interne)
Volvulusul
Compresiuni extrinseci prin: pancreas inelar, abcese, carcinomatoză, endometrioză, pseudochist pancreatic, sarcină

Fiziopatologia ocluziei intestinale

Modificările fiziopatologice pot fi sintetizate în locale și sistemice.

Modificările locale

Modificări ale conținutului intestinal

Cantitatea zilnică totală de lichide din tractul intestinal se poate cifra la 8-10 litri, ceea ce în condiții fiziologice se reabsoarbe în cea mai mare parte. În cazul ocluziei, există o mare acumulare de lichide în amonte de obstacol, deoarece absorbția scade, iar secreția crește pentru H_2O, Na^+, K^+ (2). Modificările florei intestinale din ocluzie contribuie, de asemenea, la creșterea secrețiilor intraluminale. Această acumulare masivă de lichide sustrage o mare cantitate de lichide, rezultând „cel de al treilea sector" ce conferă la început șocului ocluziv caracteristicile unui șoc hipovolemic. Distensia intestinală este sporită și de acumularea de aer, distensiei lichidiene asociindu-se și cea gazoasă. Sursa aerului acumulat provine în cea mai mare parte din aerul înghițit, pentru aceasta pledând concentrația mare în N, asemănătoare cu concentrația aerului atmosferic. O altă sursă a distensiei gazoase o constituie și fermentația intestinală bacteriană, specifice fiind: CO_2, H^+, CH_4. Distensia lichidiană și gazoasă accentuează disconfortul pacientului, afectând respirația prin ascensiunea diafragmului, mai ales la bolnavii cu afecțiuni cardiorespiratorii. Sechestrația lichidiană intraluminală, pierderea de electroliți, scăderea capacității de absorbție, vărsăturile contribuie la accentuarea deshidratării și la apariția șocului hipovolemic cu tulburările hemodinamice consecutive.

Modificările florei intestinale

O bună motilitate determină un clearance bacterian bun, pe când staza favorizează creșterea concentrației bacteriene. În ocluzia intestinală lichidul de stază devine fetid și fecaloid în câteva ore, iar popularea bacteriană devine excesivă, cu concentrații mari de microorganisme anaerobe (bacteroizi și germeni gram negativi) (3,4,5,6). În obstrucțiile incomplete, exacerbarea florei duce la tulburări de absorbție, cu leziuni ale mucoasei, flatulență, steatoree, deficiență de absorbție a vitaminei B_{12}.

Cea mai serioasă consecință a creșterii florei bacteriene este asocierea cu afectarea permeabilității intestinale secundare ischemiei care compromite bariera de apărare intestinală. Strangularea favorizează ischemia, a cărei consecință este creșterea permeabilității, toxinele și bacteriile trecând transmural în cavitatea peritoneală și circulația mezenterică. Acest exsudat devine letal când conține clostridii și exotoxine. Enterotomia fără protecție antibiotică favorizează o rată crescută a infecțiilor parietale postoperatorii.

Modificările de motilitate

În studiile experimentale s-a constatat o inhibiție a motilității distal de obstacol și o creștere în amonte (7). Reflexul peristaltic se datorează creșterii tensiunii la nivelul peretelui intestinal ca urmare a distensiei fluido-gazoase, cu stimularea baroceptorilor. Creșterea motilității proximale de obstacol este mediată pe cale colinergică și inhibată de atropină (8). Dacă obstrucția continuă, perioadele de acalmie dintre perioadele de hipermotilitate (traduse clinic prin borborisme) se prelungesc, iar activitatea motrică a intestinului se reduce progresiv

prin activarea reflexelor intestino-intestinale inhibitorii. Mecanismul acestei inhibiții nu este pe deplin cunoscut: el s-ar datora unor activități mediate de oxidul nitric, inhibiția fiind nonadrenergică sau noncolinergică. În ocluziile colonului, modificările de motilitate sunt mai puțin zgomotoase datorită unei mai bune adaptări la creșterea de volum intraluminal. În ocluziile pe colonul drept peristaltica este redusă atât în amonte cât și în aval de obstacol, pe când în ocluziile colonului stâng activitatea motrică crește în mod similar cu cea din ocluziile intestinului subțire.

Mecanismele de modificare a motilității intestinale din ileusul dinamic pot fi neurogene, miogene sau umorale.

Ileusul postoperator survine ca urmare a deschiderii cavității peritoneale. Reluarea motilității postoperator se face cel mai rapid la nivelul intestinului subțire (3-6 ore după laparotomie), la nivelul stomacului după 24 de ore, iar la nivelul colonului după câteva zile (9). Mecanismul de inhibiție în ileusul postoperator ar fi unul adrenergic, dar nu explică de ce durează mai multe zile. Infiltrația peridurală, care blochează eferențele simpatice, nu influențează notabil scurtarea perioadei de ileus postoperator (10). Se pare că în menținerea ileusului postoperator intervin și alte mecanisme decât reflexele spinale (11).

Modificările de irigație sangvină

Survin cel mai frecvent în ocluziile prin strangulare și în ocluziile prin ansă închisă. Irigația intestinală este compromisă prin compresiunea externă la nivelul intestinului sau la nivelul mezoului, prin: aderențe, strangulări, tumori, torsiuni, invaginație. Creșterea presiunii intraluminale se repercutează asupra irigației destul de tardiv, deoarece presiunea de 8-10 cm H_2O care se realizează în cursul ocluziilor simple nu determină o ischemie transmurală. În prima fază irigația parietală crește deoarece hiperperistaltica de la începutul ocluziei determină un flux vascular crescut la nivelul stratului muscular, irigația fiind șuntată de la mucoasă spre musculoasă. Dar se știe că mucoasa este cea mai sensibilă la ischemie. După câteva minute de la ischemie apar leziuni la nivelul vilozităților, iar după 30-60 de minute vilozitățile sunt complet denudate, rămânând doar criptele epiteliale. Primele consecințe ale acestui proces sunt afectarea mecanismelor de transport cu pierderea barierei de apărare față de bacterii și toxinele lor, exsudația și hemoragia în lumenul intestinal (12). Evoluția ischemiei determină infarctizarea, necroza și perforația ansei, cu apariția unei peritonite grave și a unui șoc septic grav, mortalitatea în asemenea cazuri fiind peste 30%. În ocluzii, de obicei nu apar modificări la nivelul macrocirculației mezenterice. Tromboza arterei mezenterice sau embolia determină ileus, dar acesta este efectul obliterării vasculare, și nu cauza ei.

Modificările sistemice și metabolice

Acestea sunt, în principal, reprezentate de pierderea de apă și electroliți. Intensitatea lor depinde de intervalul de timp de când evoluează ocluzia.

Deshidratarea

Interesează toate sectoarele lichidiene și are corespondente clinice destul de caracteristice.

Scăderea compartimentului vascular se traduce clinic prin: hipotensiune arterială, accelerarea pulsului, lipsa de umplere venoasă, tendința la lipotimie la schimbări de poziție și oligurie.

Scăderea compartimentului intracelular se manifestă prin: sete intensă, uscăciunea gurii și a mucoaselor buco-gingivale și uneori febră de deshidratare, cu absența unei infecții aparente.

Scăderea compartimentului interstițial se manifestă prin: persistența pliului cutanat, cearcănele perioculare și hipotonia globilor oculari.

Mecanismul tulburărilor neuropsihice implică mai multe elemente, dintre care se pot aminti: hipoxia, scăderea debitului sangvin, deshidratarea intracelulară. Tabloul confuzional metabolic variază după vârstă, la tineri predominând fenomenele de agitație, iar la vârstnici obnubilarea.

Aprecierea gradului de deficit hidric se face după criteriile clinice specifice fiecărui compartiment lichidian. Setea este un semn precoce, iar absența fenomenelor hemodinamice indică o deshidratare moderată. Apariția hipotensiunii denotă deja un deficit hidric grav. Colapsul, oliguria, tulburările neuropsihice denotă o spoliere lichidiană majoră și deshidratare ce interesează toate sectoarele, fapt ce impune o prioritate absolută a măsurilor de reechilibrare lichidiană înaintea oricărui demers diagnostic sau terapeutic chirurgical.

Deshidratarea se traduce prin hemoconcentrație, cu creșterea hematocritului și a proteinemiei. În unele cazuri, în interpretarea acestor valori trebuie avută în vedere eventuala anemie sau denutriție, preexistentă ocluziei. Un bun indicator al deshidratării îl constituie insuficiența renală funcțională. Hipovolemia duce la o scădere a fluxului plasmatic renal și a filtratului glomerular, rezultând oligoanuria. Raportul urinar Na/K este sub 1, iar raportul uree urinară/uree plasmatică este peste 10. Creșterea ureei sangvine este mult mai exprimată decât cea a creatininemiei.

Modificările electrolitice și acido-bazice

Aceste modificări sunt variabile, în funcție de sediul și etiologia ocluziei.

Modificările acido-bazice depind de modificările respiratorii. Hiperventilația, prin creșterea amplitudinii și a frecvenței respiratorii, survine în acidoza metabolică. Bradipneea și respirația superficială sau cea cu perioade de apnee caracterizează hipoventilația din alcaloza metabolică.

Tulburările ionice depind de osmolaritatea, abundența și compoziția lichidelor digestive pierdute sau sechestrate în ansele digestive. De un real folos pentru evaluarea exactă a pierderilor este analiza pH-ului și ionograma lichidului de aspirație digestivă.

Tabloul umoral metabolic diferă, în funcție de sediul ocluziei.

În *ocluziile înalte,* vărsăturile sunt abundente și precoce. Calitatea pierderilor diferă, în funcție de predominanța lichidului de secreție gastrică sau secreție bilio-pancreatică în compoziția vărsăturilor. Lichidul gastric este hipoton, acid și bogat în Cl. În aval de pilor lichidele sunt izotonice, abundente, alcaline și predominant bogate în Na. Consecința unei pierderi predominant gastrice va fi: alcaloza metabolică, hipocloremică și hipopotasemică. Alcaloza metabolică (creșterea pH și a bicarbonaților) provoacă o hipoventilație alveolară compensatorie, cu atât mai exprimată cu cât deshidratarea este mai puternică. Consecințele unei pierderi predominant prin lichid jejunal vor fi acidoza metabolică și hipopotasemia.

În *ocluziile joase,* lichidul de aspirație va conține lichid de stază de la nivelul intestinului, având în compoziție secrețiile gastrice, bilio-pancreatice și intestinale. Deficitul va fi global în Cl, Na, K și bicarbonați. Deshidratarea va fi în relație directă cu amploarea dezvoltării celui „de al treilea sector". În ocluziile joase, acidoza este exprimată mai ales când sunt prezente leziunile ischemice tisulare sau au survenit complicații septice.

În fazele finale ale unei ocluzii neglijate survine exitusul, care este consecința insuficienței pluriorganice la care contribuie: insuficiența renală acută, insuficiența hepatică, encefalopatia metabolică, șocul, disfuncția miocardică, plămânul de șoc și coagularea intravasculară diseminată.

Principalele modificări fiziopatologice sunt reunite în fig. 1.

Tablou clinic

Clasic, sindromul ocluziv se caracterizează prin tetrada:

- durere;
- vărsături;
- oprirea tranzitului intestinal pentru gaze și scaune;
- meteorism (distensia abdominală).

Calitatea și predominanța fiecăruia dintre aceste semne variază în funcție de sediul, debutul și etiologia ocluziei. De asemenea, în practică se insistă asupra neașteptării apariției tuturor acestor semne, deoarece completitudinea unui tablou clinic constituie mai degrabă „semne certe de moarte decât semne certe de diagnostic" (13).

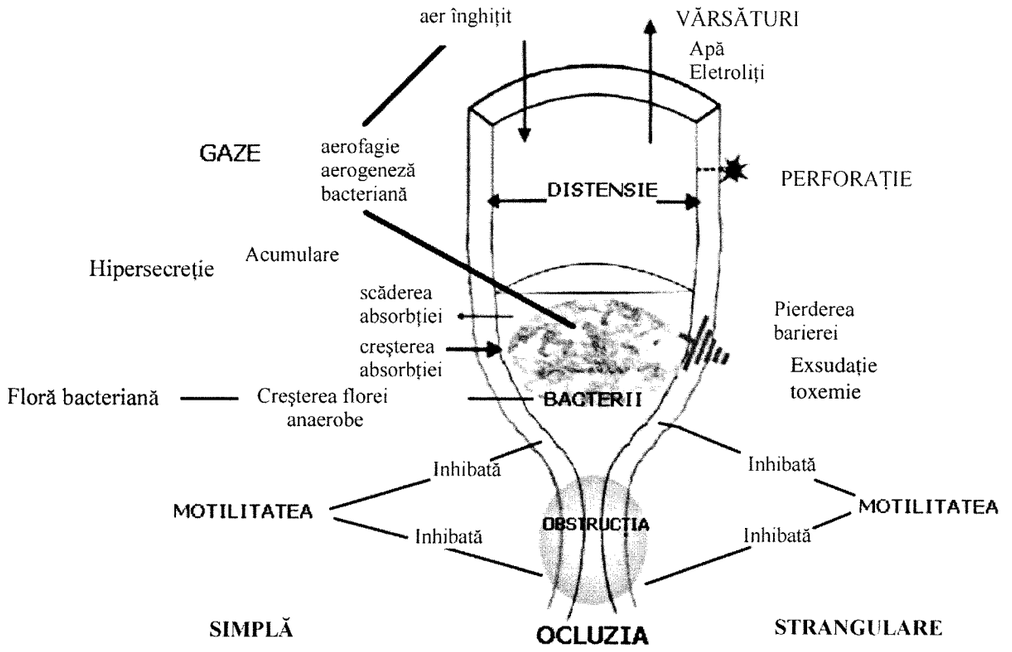


Fig.1 Fiziopatologia ocluziei intestinale (modificat după Summers & Lu, 1991).

Semiologia clinică a ocluziilor intestinale poate fi sistematizată în:

- semne funcționale;
- semne obiective;
- semne generale.

Semnele funcționale

Durerea abdominală: este semnul clinic cel mai pregnant și se regăsește la peste 50% dintre cazurile de ocluzie (14). Apare fără un anumit factor declanșator, instalându-se brutal și rapid. Evoluează cu caracter continuu sau paroxistic, fiind întreruptă de perioade de remisiune completă. Durerea nu este influențată de tuse, mers, sau inspirație profundă. Sediul durerii este variabil, mai frecventă fiind localizarea ombilicală sau periombilicală sau caracterul difuz. Iradierea durerii este în cele mai multe cazuri absentă, dar se citează iradiere posterioară sau lombară. La ¼ dintre cazuri, bolnavii semnalează episoade dureroase similare în antecedente. Caracterul durerii poate da unele indicii despre sediul ocluziei, dar topografia ei nu poate permite distincția între ocluzia de la nivelul colonului sau al intestinului subțire. Durerea în ocluzia colonului este mai puțin intensă și cu o instalare progresivă față de durerea din ocluzia intestinului subțire.

Vărsăturile constituie un semn obișnuit. Survin în repetiție, ca secvență cronologică, și sunt alimentare, bilioase, poracee și fecaloide. Caracterul lor este un indiciu asupra timpului scurs de la instalarea ocluziei. Vărsăturile sunt cu atât mai tardive cu cât sediul ocluziei este mai distal. Sunt constante în ocluziile înalte și ale intestinului subțire și nu survin decât la aproximativ 50% dintre cazurile de ocluzie a colonului. Vărsăturile prin golirea temporară a ansei dilatate de deasupra obstacolului ușurează durerea.

Oprirea tranzitului intestinal este un semn ce apare la 2/3 dintre cazuri. O diaree înșelătoare sau o lipsă completă a opririi tranzitului sunt situații de excepție. Oprirea tranzitului este cu atât mai evidentă cu cît sediul ocluziei este mai distal.

Semnele obiective

Inspecția: pune în evidență meteorismul, care este mai evident și mai frecvent în ocluziile colonului. Ondulațiile peristaltice pot fi vizibile la nivelul peretelui abdominal, dar nu au o incidență crescută. Inspecția mai trebuie să constate existența unor cicatrice postoperatorii, care pot orienta diagnosticul etiologic.

Palparea: va trebui să cerceteze în primul rând orificiile herniare și existența vreunei hernii dureroase ireductibile. Diagnosticul este ușurat în prezența unei hernii vizibile sau cunoscute în prealabil chiar de către bolnav. Alteori, o hernie anterior reductibilă poate deveni ireductibilă cu ocazia distensiei datorate unei ocluzii de altă origine – ireductibilitatea simptomatică a herniei. Diagnosticul devine dificil în cazul strangulării unor hernii mici crurale sau ombilicale la persoanele obeze. În absența peritonitei asociate, contractura, durerea la decomprimare bruscă sunt absente. Palparea unei mase abdominale orientează diagnosticul etiologic.

De asemenea, *tușeul rectal* și cel *vaginal* nu trebuie omise, pentru că pot furniza date de diagnostic suplimentare.

Percuția: confirmă caracterul timpanic al distensiei abdominale. În cazul unui meteorism localizat în hipogastru, percuția ajută la diagnosticul diferențial cu globul vezical.

Auscultația abdomenului: este, de asemenea, importantă. Accentuarea zgomotelor hidroaerice ajută la o diferențiere între ocluzia mecanică (în prima fază a ei) și ocluzia dinamică (paralitică). În fazele mai avansate, acest semn își pierde valoarea de diagnostic diferențial, abolirea zgomotelor hidroaerice fiind un semn caracteristic ocluziilor cu prezentare tardivă.

Semnele generale

Sunt polimorfe și depind de: timpul scurs de la debut la prezentare, etiologie și contextul patologic în care survine episodul ocluziv. Parametrii de apreciere a modificărilor generale sunt: aspectul faciesului, pulsul, tensiunea arterială, temperatura, starea de conștiență. Aspectul general depinde și de stadiul evolutiv al ocluziei. Un bolnav cu ocluzie la debut va fi palid, tahicardic, agitat mai ales din cauza intensității durerii. Bolnavul prezentat tardiv va avea fenomene ce traduc starea avansată de deshidratare: pliul cutanat prezent, uscăciunea gurii și a mucoaselor, hipotonia globilor oculari, cearcăne periorbitare, oliguria, starea confuzională, semne ce realizează clasicul *facies hipocratic*, corolarul final al abdomenului acut chirurgical neglijat (ocluzii, peritonite în stadiul final).

Anamneza este importantă pentru diagnostic. Ea va trebui să investigheze activ: antecedentele chirurgicale, antecedentele oncologice, de radioterapie, terenul vascular și antecedentele digestive. Trebuie precizate terapiile urmate de bolnav (anticoagulante, diuretice, medicații neurologice, medicamente cu acțiune asupra kineticii intestinale), și trebuie investigate minuțios unele tulburări de tranzit preexistente sau instalate recent, prezența unor elemente patologice în scaun.

Explorări diagnostice

Bilanțul bolnavilor cu ocluzie cuprinde:
- *examinările biologice;*
- *examenul radiologic;*
- *examinările imagistice.*

Examinările biologice nu au o utilitate deosebită în diagnosticul mecanismului ocluziei, însă ajută foarte mult la evaluarea modificărilor de teren biologic și sunt foarte utile pentru monitorizarea reanimării.

Tabelul II

Teste hematologice:
– Citologia sangvină completă (hematii, hemoglobină, hematocrit, leucocite, trombocite)
Electrolitemia:
– Sodiu, potasiu, cloruri
Echilibrul acido-bazic:
– EAB (pH, BE, BB, bicarbonat)
– Gazometria sangvină (pO_2, pCO_2)
Teste cardiorespiratorii:
– ECG
– PVC
– Radiografia toracică
Teste renale:
– Examenul complet al urinei
– Ureea, creatinina serică și urinară
Teste funcțional biochimice:
– Glicemia
– Amilazemia, amilazuria
– Transaminazele
– Bilirubinemia, fosfataza alcalină

Tabelul II reunește principalele explorări de laborator utile în evaluarea și monitorizarea tratamentului ocluziilor intestinale.

Testele de laborator servesc rareori pentru depistarea cauzei ocluziei intestinale, în schimb sunt indicatori utili pentru bilanțul modificărilor sistemice consecutive tulburărilor hidroelectrolitice, acido-bazice și diverselor insuficiențe de organ ce rezultă în cursul evoluției șocului ocluziv. Ele sunt utile pentru aprecierea gradului de deshidratare, iar pe măsură ce deshidratarea se accentuează, apare hemoconcentrația, iar hematocritul, hemoglobina și albuminele cresc. Hiperleucocitoza este caracteristică stărilor infecțioase și inflamatorii care pot fi cauza unor ocluzii. Tulburările acido-bazice pot fi cauza unor ocluzii. Când apare infarctizarea intestinală sau sunt prezente modificările ischemice asociate strangulării, anumite enzime trec în circulație, constituind markeri ai necrozei tisulare. Creșterea nivelului seric al unor enzime ca: creatinin-fosfokinaza (CPK), lactat dehidrogenaza (LDH), transaminazele (GOT, GPT), amilaza, fosfataza alcalină (FA) poate fi întâlnită în cazul ischemiei sau al infarctizării intestinale asociate sau nu cu starea septică. De asemenea, trebuie notat că absența creșterii nivelului acestor enzime nu exclude posibilitatea prezenței necrozei intestinale. O ocluzie survenită pe fondul unei pancreatopatii sau al unei hepatopatii se va manifesta prin modificarea enzimelor caracteristice acestor afecțiuni. De asemenea, prezența stării septice poate contribui la modificările enzimatice serice de mai sus. Cele mai multe dintre modificările enzimatice umorale apar tardiv în cursului evoluției ocluziei, specificitatea sau senzitivitatea lor pentru prezența sau absența ischemiei intestinale fiind relativă. (15,16,17,18)

Examenul radiologic

Suspiciunea clinică de ocluzie este foarte mult ajutată de examenul radiologic, care confirmă diagnosticul, poate diferenția ocluzia mecanică de cea dinamică, localizează nivelul obstrucției și oferă uneori și relații asupra cauzei (19). Este bine ca radiografia abdominală să fie asociată și cu una toracică, deoarece aceasta din urmă pune în evidență leziunile pleuro-pulmonare care pot constitui cauze extraabdominale de ocluzie, evaluează starea cardiorespiratorie și evidențiază existența modificărilor de graniță toraco-abdominale (anomalii la nivelul diafragmului, prezența aerului subdiafragmatic – pneumoperitoneul).

Examenul radiologic abdominal standard în ocluzie și, în general, în abdomenul acut este *radiografia abdominală simplă.* Semnele radiologice sugestive pentru ocluzie sunt imaginile date de dilatația intestinală. Nu este lipsită de importanță pentru buna evaluare a imaginilor incidența din care se fac clișeele radiologice. Acest lucru este cu atât mai important cu cât de multe ori situația generală precară a acestor bolnavi nu permite efectuarea examinării din toate incidențele. Pentru acuratețea examinării radiologice se insistă asupra pozițiilor standard: bolnav în ortostatism cu expunere AP, bolnav în ortostatism cu expunere centrată pe cupolele diafragmatice, bolnav în decubit dorsal cu expunere verticală. În funcție de starea bolnavului sau de diagnosticul suspicionat, se pot cere clișee complementare: expunere din profil la un bolnav în decubit dorsal, decubit lateral stâng cu expunere orizontală.

Imaginile hidroaerice reprezintă semnul radiologic caracteristic pentru ocluziile intestinale. Retenția gazoasă este precoce în cazurile de ocluzie, aerul oferind un mediu de contrast cu desenul în negativ al pliurilor intestinale. Pliurile sunt echivalentul valvulelor conivente (Kerkring), fiind mai numeroase la nivelul jejunului, dând desenul asemănător „frunzei de ferigă". Pliurile determinate de haustrațiile colonului sunt mai groase și nu se extind de la o margine la alta a lumenului intestinal. Topografia acestor imagini este, de asemenea, specifică. Ele sunt periferice pentru colon și centrale

pentru intestinul subțire. Ansele dilatate sunt flectate între ele, unghiul de flexie fiind mai ascuțit pentru ansele subțiri și mai larg pentru colon. Absența imaginilor aeriene la nivelul colonului pledează pentru o ocluzie la nivelul intestinului subțire, cu condiția unei evoluții de peste un anumit interval de timp, necesar golirii segmentului subiacent obstrucției. În această ordine de idei, prezența sau absența aerului la nivelul rectului nu este un element util diagnosticului. Dilatația ileonului terminal poate fi observată în ocluziile colonului stâng, dacă valvula ileo-cecală nu este continentă, permițând un reflux prin permeabilitatea sa. Performanța diagnosticului este de 3 din 4 cazuri, în cazul imaginilor hidroaerice observate pe clișeele luate la un bolnav în poziție de decubit. (20)

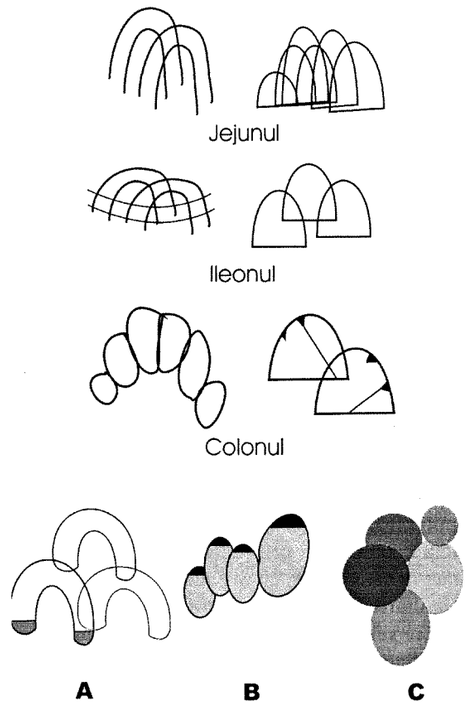


Fig. 2. Schema imaginilor radiologice în ocluziile intestinale.

Jejunul se caracterizează prin desenul valvulelor conivente (Kerkring), ansele dilatate sunt flectate între ele, iar unghiul de flexie este mai ascuțit pentru ansele subțiri; ileonul prezintă lipsa pliurilor și arcuri mai înalte; colonul prezintă desenul haustrațiilor, arcuri largi și înalte, unghiul de flexie dintre anse fiind mai mare față de jejun.

Aspectul radiologic al imaginilor hidroaerice diferă în funcție de stadiul evolutiv al ocluziei: A – stadiul incipient, nivelul lichidian redus; B – acumulare masivă de secreții, distensie gazoasă redusă; C – stadiul avansat, anse dilatate pline de secreții, fără gaze.

Retenția lichidiană la nivelul anselor ocluzionate nu are expresie radiologică înainte de 6 ore de evoluție a ocluziei, fiind prezentă abia după 12 ore de evoluție. Amploarea imaginilor hidroaerice depinde deci de durata ocluziei, acestea fiind mai numeroase dacă sediul obstrucției este la nivelul intestinului subțire. De asemenea, este important de subliniat că prezența nivelelor hidroaerice nu este specifică numai ocluziilor prin obstrucție. Ea poate fi semnalată și în cazul ileusului paralitic, în diverse ischemii intestinale, în unele sindroame diareice etc.

Performanța diagnostică a examenului radiologic este diferită. Există un procent de 15-20% în care examenul radiologic este negativ în prezența semnelor clinice de ocluzie. (21,22)

Absența semnelor radiologice este cea mai frecventă în cazul strangulărilor la nivelul intestinului subțire, deoarece ansa infarctată se umple de sânge și nu mai are loc acumularea de gaze.

Performanța diagnostică a imaginilor radiologice este între 0,6% și 0,8% pentru distincția dintre ocluzia mecanică și cea dinamică și de 86% pentru diferențierea dintre ocluzia mecanică completă și cea incompletă. (23)

În concluzie, se poate afirma că datele clinice sunt decisive în raport cu examenul radiologic, iar negativitatea examenului radiologic nu poate recuza diagnosticul dacă suspiciunea clinică este prezentă prin semnele caracteristice ocluziei. Durerile abdominale colicative, creșterea tonalității zgomotelor hidroaerice și existența în antecedente a unei intervenții chirurgicale în etajul submezocolic, împreună cu prezența distensiei abdominale, sunt elemente clinice frecvent asociate cu modificările radiologice. Pozitivitatea examenului radiologic în absența sindromului clinic ocluziv pledează mai degrabă pentru un ileus dinamic, sau reflex sau funcțional. Examenul radiologic pozitiv coroborat cu cel clinic pozitiv, pe lângă observația dinamică a bolnavului, ce atestă prezența ocluziei, pledează pentru afirmarea unei ocluzii complete în raport cu una incompletă. Pe un studiu prospectiv, sancțiunea chirurgicală s-a impus la peste 80% dintre pacienți, apreciați clinic ca suferind de o ocluzie completă, în raport cu 12% dintre pacienți apreciați clinic și radiologic ca o suferind de ocluzie incompletă. Prin comparație și după criterii clinice de indicație operatorie, proporția de intervenții chirurgicale a fost de 35% pentru bolnavii care au prezentat suprimarea tranzitului pentru gaze și scaune cu o durată de 24 de ore, față de 37% care au prezentat semne fruste de prezență a tranzitului intestinal în momentul spitalizării. (24)

Alte modificări radiologice semnalate, în afara imaginilor lichidiene și gazoase, sunt utile pentru conturarea diagnosticului.

Aceste examinări vizează: modificările scheletice, umbra psoasului, conturul umbrei renale, calcifierile din aria renală și biliară, starea de umplere vezicală, coproliții apendiculari, pneumoperitoneul, aerobilia, aerogastria, prezența revărsatelor lichidiene din cavitatea abdominală. Toate aceste modificări pot aduce relații utile pentru etiologia ocluziei sau pentru asociațiile patologice în relație cauzală sau asociativă cu sindromul ocluziv.

Un alt aspect al examenului radiologic în ocluzii este reprezentat de oportunitatea și utilitatea recurgerii la examinări ce folosesc diferite substanțe de contrast, în vederea opacifierii tubului digestiv.

Mijloacele acestui tip de investigație sunt:
- enteroclisma (administrarea pe sondă a unei substanțe de contrast);
- clisma baritată sau cu o substanță de contrast hidrosolubilă.

Formal, aceste explorări sunt contraindicate în practica curentă. Indicația acestor examinări este relativă și se poate rezuma la următoarele situații:
- precizarea diagnosticului când examenul clinic și radiografia simplă oferă relații echivoce;
- pentru decizia diagnostică, atunci când decizia operatorie este ezitantă;
- diagnosticul diferențial între ocluzia funcțională și cea mecanică în perioada postoperatorie, când se suspicionează o ocluzie mecanică precoce în contextul unui ileus postoperator prelungit;
- pentru justificarea unui tratament nonchirurgical, unde intervenția comportă riscuri, cum ar fi: ocluzii recidivante multiple, la bolnavi cu laparotomii multiple în antecedente, pacienți cu radioterapie în antecedente, pacienți cu carcinomatoză peritoneală sau un cancer genital evoluat, pacienți cu risc operator major.

Opacifierea colonului are valoare diagnostică în cazurile de cancer sigmoidian sau volvulusul sigmei.

Valoarea diagnostică comparativă a metodelor prin substanță de contrast față de radiografia abdominală simplă nu are în general semnificație deosebită pentru susținerea diagnosticului de ocluzie intestinală. (25)

Examinările imagistice

Ecografia nu are utilitate diagnostică dacă distensia gazoasă este exprimată. Ea poate fi utilă însă pentru diagnosticul unor forme clinice de ocluzie, cum ar fi: invaginația intestinală (26), ileusul biliar (27), tumoarea valvulei ileocecale (28), sau anomaliile de rotație, ca mezenterul comun (29). Explorarea eco Doppler aduce relații utile privind fluxul mezenteric (30). Ecografia abdominală poate fi o explorare paraclinică utilă, dacă datele obținute sunt evaluate în contextul clinic. (31)

Tomodensitometria (tomografia computerizată) în diagnosticul ocluziei ține încă de domeniul cercetării și are unele aspecte controversate în privința beneficiului și utilității sale reale. Criticile aduse se adresează faptului că există metode mai simple, mai puțin costisitoare și de sensibilitate mai mare decât examenul computer-tomografic, iar, pe de altă parte, nu există criterii bine stabilite pentru selecția pacienților cu ocluzie pentru acest tip de examinare.

Diagnostic

Demersul diagnostic pentru evaluarea completă a unei ocluzii intestinale vizează următoarele etape:
- diagnosticul de sediu (înaltă sau joasă);
- diagnosticul mecanismului (funcțională, prin obstrucție, prin strangulare sau prin invaginație);
- diagnosticul etiologic;
- ileusul dinamic;
- formele clinice (febrile, postoperatorii, inflamatorii, cu antecedente neoplazice, asociate malformațiilor, vasculare, iatrogene).

Diagnosticul de sediu al ocluziei

Criteriul clinic – este dificil, deoarece nu sunt semne clinice neechivoce în acest sens. Sunt însă câteva nuanțe clinice cu valoare prezumtivă.

În favoarea unei ocluzii la nivelul intestinului subțire pledează intensitatea și frecvența colicilor (mai semnificativ pentru strangulare), debutul brutal, vărsăturile frecvente, repetate, alimentare la început, apoi bilioase, care uneori atenuează durerile, și existența unor cicatrice postoperatorii.

În favoarea unei ocluzii cu sediu la nivelul colonului pledează suprimarea tranzitului pentru materii fecale și gaze și intensitatea meteorismului.

Sediul durerii nu aduce prea multe relații distinctive, sediul periombilical având incidență sensibil egală, atât în ocluziile intestinului subțire, cât și în cele ale colonului. Sediul subombilical al durerii este aproximativ de două ori mai frecvent în ocluziile colonului decât în cele ale intestinului subțire.

Criteriul radiologic – argumentația diagnostică furnizată de examenul radiologic este superioară criteriilor clinice de apreciere a sediului ocluziei.

Imaginea ce pledează pentru ocluzia de la nivelul intestinului subțire se caracterizează prin imagini hidroaerice multiple, mai mult largi decât

înalte, centrale, cu un contur fin, desen fin al pliurilor, pliuri numeroase la nivelul jejunului și mai rare la nivelul ileonului.

Pentru ocluzia de la nivelul colonului pledează distensia gazoasă marcată, imagini date de haustrația colonului, imagini hidroaerice înalte și mai puțin largi. Foarte utilă din punct de vedere diagnostic este clisma baritată, mai ales dacă obstrucția de datorează unei tumori de la nivelul intestinului gros.

Diagnosticul mecanismului ocluziei intestinale

Principalele mecanisme ce trebuie elucidate sunt:
- dacă este un ileus reflex sau mecanic;
- dacă este un ileus mecanic, mecanismul este prin obstrucție sau prin strangulare.

Ocluziile funcționale

Acestea sunt determinate de alterarea motilității intestinale, a cărei cauză poate fi locală sau generală, reflexă sau inflamatorie, rezultând o pareză a musculaturii intestinale.

Expresia clinică a ocluziilor funcționale este variată etiologic și polimorfă sub aspect semiotic.

Durerile nu au întotdeauna caracter colicativ, de crampe paroxistice. Tabloul clinic este mai degrabă dominat de o distensie abdominală mai mult sau mai puțin exprimată, cu sensibilitate variabilă și vărsături. Simptomele ocluzive pot să domine asupra simptomelor bolii de bază, putându-se vorbi despre „forme ocluzive" ale bolii respective.

Cauzele unui ileus funcțional pot fi multiple și sunt reunite în tabelul III.

Diagnosticul ileusului reflex este radiologic. Caracteristicile imaginii radiologice sunt: predominanța imaginilor gazoase în raport cu cele hidroaerice, caracterul moderat al dilatației intestinale și extinderea globală, modificarea de calibru intestinal interesând atât intestinul subțire, cât și colonul. Diagnosticul diferențial, adesea dificil, se face cu ocluzia mecanică incompletă și cu ocluzia prin strangulare. Pareza segmentară a unei anse subțiri, din vecinătatea unui proces patologic intraabdominal (ex. pancreatita acută, abces) realizează aspectul de „ansă santinelă".

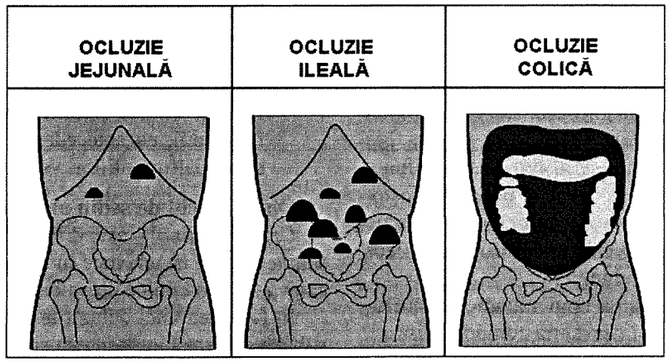


Fig. 3. Aspectul radiologic în funcție de nivelul ocluziei.

Tabelul III

Cauzele ileusului funcțional

I. Cauze intraabdominale	**II. Cauze extraabdominale**
1. Inhibiția reflexă: colicile abdominale, după laparotomii, traumatisme abdominale. *2. Cauze inflamatorii:* perforații viscerale, plăgi penetrante, peritonite primitive sau secundare, hemoragia intraperitoneală, colecistita acută, pancreatita acută, inflamații intestinale (b. Crohn, diverticulite, apendicita etc.), megacolonul toxic. *3. Iradiere:* boala de iradiere, enterite postradice. *4. Cauze vasculare:* arterite mezenterice, ischemia mezenterică cronică, poliarterita nodoasă. *5. Afecțiuni retroperitoneale:* hematomul retroperitoneal, tumori maligne retroperitoneale (sindr. Ogilvie), litiaza reno-ureterală în timpul colicii (sindr. Quénu), pielonefrita acută, feocromocitomul.	*1. Inhibiția reflexă:* intervenții pe SNC, fracturi costale, ale coloanei și bazinului, infarctul miocardic posterior, pneumoniile bazale, operații pe cord deschis. *2. Medicamentoase:* anticolinergice, ganglioplegice, opiacee, antidepresive, fenotiazine, agenți chimioterapeutici. *3. Metabolice:* diselectrolitemii, acidocetoza diabetică, porfiria, afecțiuni hematologice (sicklemia, anemia hemolitică). *4. Intoxicații:* cu Pb, Hg. *5. Infecțioase:* septicemii, septicopiemii.

Identificarea obstrucției sau strangulării

Distincția între cele două tipuri nu este numai de importanță teoretică, deoarece consecințele celor două tipuri sunt diferite, iar atitudinea practică și caracterul urgenței diferă. Cele două mecanisme sunt mai frecvente practic la nivelul intestinului subțire, deoarece singurul mecanism de strangulare la nivelul colonului se referă la volvulusul colonului.

Ocluzia prin strangulare se caracterizează prin caracterul complet al ocluziei, prin instalarea rapidă și ireversibilă a leziunilor ischemice, dacă nu se intervine chirurgical în timp util, și o rată mare a morbidității și mortalității. Din diverse motive de întârziere, jumătate din ocluziile prin strangulare se operează în stadiul de necroză intestinală și reprezintă 50% dintre decesele prin ocluzie intestinală. În contrast, dacă intervenția este făcută în timp util, când viabilitatea ansei nu a fost compromisă încă, mortalitatea este doar de 3-5%.

Ocluzia prin obstrucție nu este întotdeauna completă sau ireversibilă. Ea reprezintă aproximativ jumătate din totalitatea ocluziilor localizate la nivelul intestinului subțire. Mortalitatea în aceste tipuri nu diferă dacă viabilitatea intestinului nu a fost compromisă, ea fiind practic nulă pentru cazurile operate la timp și cu viabilitatea intestinului păstrată.

Sub raport practic se impune recunoașterea cât mai timpurie a riscului ischemiei intestinale în caz de strangulare, iar pe de altă parte evitarea unei laparotomii în caz de ocluzie reversibilă, deoarece orice laparotomie la nivelul etajului submezocolic devine secundar un risc potențial pentru o nouă ocluzie.

Orientarea clinică pentru distincția dintre strangulare și obstrucție trebuie să nu se bazeze exclusiv pe evidențierea semnelor de necroză intestinală deja instalată, deoarece sub aspect terapeutic și practic această atitudine este tardivă, iar consecințele se repercutează asupra creșterii mortalității.

Semnele clinice care prevăd suferința ischemică se referă în principal la modificarea caracterului durerii, care din paroxistică, cu apariție în crize, devine intensă și continuă. La aceasta se mai pot adăuga: apariția semnelor de iritație peritoneală: contractură localizată, tahicardia > 100/min, creșterea leucocitozei peste 10.000/mm³. Alte semne care pot sugera strangularea sunt: distensia, apariția semnelor de șoc, enteroragia, palparea unei mase abdominale, timpanism localizat (semnul Von Wahl), modificarea tonalității zgomotelor hidroaerice sau absența lor la auscultație. Analiza multifactorială a semnelor sugerează o sensibilitate de 57% privind modificarea caracterului durerii, care, din paroxistică, devine intensă și continuă. Semnele clasice luate izolat nu au valoare predictivă în favoarea strangulării. Un exemplu îl constituie dinamica leucocitozei, care, luată ca un parametru izolat, nu este sugestivă pentru necroza intestinală decât la valori mai mari de 18.000/mm³ (32). Vârsta peste 70 de ani, vărsăturile fecaloide sunt frecvent asociate cu strangularea, pe când palparea unei mase abdominale sau enteroragia sunt semne rare și relativ puțin fiabile sub aspect predictiv.

Pe un studiu prospectiv au fost considerate ca predictive pentru strangulare în raport cu obstrucția următoarele semne: intensitatea durerilor abdominale, prezența semnelor peritoneale, leucocitoza > 10.000/mm³, tahicardia peste 100/min. (33) Pentru ocluzia colică nici un semn dintre cele înșirate nu are valoare distinctivă între strangulare și obstrucție. S-a încercat aprecierea luând în considerare numai semnele clasice de necroză intestinală, dar nici acestea nu au arătat o fiabilitate considerabilă, iar prelucrările datelor pe calculator au ameliorat performanța diagnostică, existând din păcate numai studiul unei echipe (34). Toate aceste incertitudini privind predicția strangulării au un răsunet foarte clar în practica clinică, deoarece diagnosticul preoperator pentru ocluzia prin obstrucție are o performanță între 63-87%, pe când pentru strangulare de abia 15-50%. La aceste cazuri din urmă există și o rată de eroare diagnostică – 19-37% dintre cei cu strangulare au avut un diagnostic preoperator, altul decât ocluzia (35,36,37,38,39).

Examinările de laborator care atestă necroza intestinală au specificitate variabilă.

Hiperleucocitoza asociată necrozei intestinale are semnificație la valori mai mari de 18.000/mm³. Creșterea amilazei serice se asociază necrozei intestinale, dar are o slabă sensibilitate sub aspectul valorii diagnostice. O enzimă care crește semnificativ în necrozele intestinale este creatinin – fosfokinaza (CPK). Izoenzima BB a CPK este un indicator al ischemiei musculaturii netede intestinale (40,41). Aceste modificări sunt evidente în modelele experimentale, dar în clinică utilitatea lor pentru un diagnostic precoce este limitată, deoarece creșterea CPK devine evidentă numai când necroza intestinală este ireversibil constituită.

Creșterea malon-dialdehidei plasmatice este consecutivă necrozei intestinale și producerii de radicali liberi de oxigen, înregistrându-se valori semnificativ crescute în ocluziile prin strangulare. (42)

Alte modificări înregistrate în cursul strangulării sunt: modificările hematocritului, ale electrolitemiei, creșterea transaminazelor (GOT, GPT), creșterea dehidrogenazei lactice (LDH). Aceste creșteri nu au o valoare discriminatorie în favoarea strangulării, doar o acidoză cu un deficit de BE > 2 mEq/l ar avea o oarecare semnificație.

Valoarea examenului radiologic nu este substanțială pentru distincția dintre obstrucție sau strangulare, imaginile tipice hidroaerice având o incidență net mai mare în ocluziile prin mecanism obstructiv.

Diagnosticul etiologic al ocluziilor

Ocluziile intestinului subțire

Ocluziile prin bride sau aderențe peritoneale

Bridele și aderențele postoperatorii sunt responsabile de producerea ocluziei la 1/3 din totalitatea ocluziilor. Frecvența bridelor și a aderențelor este cu mult mai mare, dar nu toate cauzează ocluzie intestinală. Intervalul de timp după care survin ocluziile prin bride și aderențe este variabil – aproximativ 1/3 survin în primul an după operație, iar restul sunt eșalonate pe o perioadă foarte lungă de timp, uneori de ordinul a zeci de ani.

Formarea aderențelor este un proces fiziopatologic care depinde de reacția conjunctivă a fiecărui organism. Aderențele fibrinoase apar la câteva ore postoperator, dar se resorb, fie în totalitate, fie se remaniază conjunctiv prin reacția fibroblastică. După procesele infecțioase intraperitoneale (peritonite, periviscerite) aderențele rezultate sunt difuze, intense și bine vascularizate. La formarea aderențelor mai contribuie: deperitonizările extinse, zonele de ischemie tisulară, fragmentele devitalizate prin ligaturi, utilizarea unor materiale iritante, cum ar fi catgutul și talcul. Iradierile provoacă leziuni parietale enterale, care cresc riscul formării aderențelor.

Mecanismul prin care bridele și aderențele produc ocluzie este diferit. Bridele favorizează torsiunea la nivelul lor și produc ocluzii prin volvulare (*volvulus* = *răsucire*). Aderențele aglutinează ansele între ele, sudare care – dacă se face în poziții vicioase, care cudează intestinul – produce ocluzii, la care contribuie și excesele alimentare. Anumite brețe postoperatorii la nivelul mezourilor, sau ca urmare a unor rezecții viscerale, pot favoriza ocluzia printr-un mecanism identic cu cel al herniilor interne, fiind de fapt niște hernii interne dobândite. Sindromul aderențial determină de obicei ocluzii incomplete, care pot deveni complete, dar nu constituie o amenințare pentru vitalitatea tubului digestiv.

Riscul major al operațiilor pentru bride și aderențe ocluzive îl constituie recidiva. Acest risc al recidivei este apreciat la 5-15%. Intervențiile pe cale celioscopică par a avea un risc mai redus de ocluzii postoperatorii, dar ipoteza nu este pe deplin probată fiindcă celioscopia fiind o metodă relativ nouă, termenul de validare nu este încă suficient de lung.

Nu se poate vorbi despre un anumit risc legat de tipul de operație. Sunt parametri mai puțin controlabili, deoarece pot interveni diverse situații, cum ar fi:

- condiții ale intervenției inițiale: urgență, peritonită, hemoragie;
- intervenții pe etajul submezocolic sau pe cel supramezocolic cu extindere submezocolică;
- durata variabilă a intervalului postoperator, după care survine ocluzia.

Totuși, intervențiile pe etajul submezocolic par să aibă o contribuție mai frecventă la producerea ocluziilor postoperatorii. Operațiile cu risc ocluziv postoperator dovedit sunt: apendicectomia, operațiile pe colon și rect, operațiile la nivelul aparatului genital feminin.

Herniile strangulate

Constituie o altă cauză frecventă de ocluzie intestinală mecanică. Este cazul herniilor externe, inghinale, femurale, ombilicale, care se strangulează cel mai frecvent. Incidența cu care strangulările herniare domină printre cauzele ocluziei depinde de statusul socioeconomic al țării respective. La țările cu status socioeconomic ridicat, cu un nivel de educație sanitară corespunzător, herniile strangulate nu domină etiologia ocluziei, deoarece rezolvarea chirurgicală a herniilor se face electiv, la timp, și nu în urgență în faza de complicație. Strangularea herniară este prin excelență un diagnostic pe baze clinice.

Herniile interne congenitale sau dobândite constituie o cauză mai rară, diagnosticul preoperator fiind dificil de făcut. *Herniile interne dobândite* se datorează trecerii unui segment intestinal printr-un orificiu creat ca urmare a unui montaj chirurgical: absența, ruptura sau incompletitudinea unei peritonizări, brețe transmezenterice sau transmezocolice, brețe din jurul colostomiilor.

În privința *herniilor interne congenitale,* cele mai frecvente sunt cele paraduodenale, care sunt mai frecvente la bărbați, majoritatea fiind asimptomatice până în momentul strangulării. Cu titlu de raritate se citează herniile interne transmezenterice (mai frecvente pe mezenterul ileonului terminal), herniile fosetelor sigmoidiene, herniile prin hiatusul lui Winslow, cele paracecale, prin ligamentul gastrocolic, prin ligamentul larg și prin brețele congenitale ale marelui epiplon.

Tumorile intestinului subțire

Tumorile primitive și secundare ale intestinului sunt ocluzive în aproximativ 15% dintre cazurile de ocluzie de la nivelul intestinului subțire.

Ocluziile prin tumori maligne secundare sunt de zece ori mai frecvente decât cele prin tumori primare, iar cele prin tumori benigne sunt excepțional de rare.

Tumorile maligne secundare – ocluzia poate fi deseori modul de manifestare a unor metastaze, la nivelul intestinului subțire, ale unor cancere digestive sau extradigestive. Sunt bine cunoscute metastazele la nivelul intestinului ale melanoamelor maligne. Aceste metastaze pot fi uneori manifestarea de debut a unor localizări primare inaparente sau necunoscute ale melanomului malign, sau se manifestă după un interval de timp după tratamentul tumorii primitive, care a fost considerată vindecată.

Tumorile maligne primitive ale intestinului se manifestă clinic prin ocluzie, uneori destul de precoce, aceasta fiind semnul revelator al afecțiunii (43). Cel mai frecvent întâlnite sunt adenocarcinoamele unghiului duodeno-jejunal sau ale jejunoileonului (44). Leiomiosarcoamele ating un volum remarcabil, complicațiile hemoragice sau perforative fiind mai frecvente decât evoluția spre ocluzie (45). Tumorile carcinoide ale intestinului înainte de a fi ocluzive, se manifestă prin sindromul endocrin (crizele de flush), iar când apare ocluzia sunt deja avansate și adesea prezintă metastaze ganglionare sau hepatice. Limfoamele intestinului subțire se manifestă prin: febră, sindrom diareic, denutriție, anemie; complicațiile apărute în timpul evoluției sunt fie fistulizare internă, sau perforație, fie ocluzie. Foarte frecvent, tumoarea devine palpabilă înaintea apariției complicațiilor (46).

Tumorile benigne sunt cel mai frecvent reprezentate de leiomioame. Din cauza dezvoltării lor predominant extraluminale, sunt descoperite în cursul laparotomiilor cu altă indicație. Dacă dezvoltarea este intramurală, spre submucoasă, pot produce invaginație intestinală, forma cea mai frecventă de ocluzie pentru acest tip de tumori. Lipoamele (47), neurinoamele și schwanoamele pot cauza uneori accidente ocluzive. Invaginația intestinală este mai frecventă în cazul tumorilor benigne decât al celor maligne. Polipozele hamartomatoase, ectopiile de țesut pancreatic la nivelul jejunului constituie, de asemenea, leziuni responsabile de obstrucție intestinală.

Diverticulii de la nivelul intestinului subțire pot fi incriminați în producerea unor accidente ocluzive, mecanismul fiind volvulusul la nivelul unei bride în contact cu diverticulul, al ansei diverticulare, sau compresiunea unui diverticul voluminos și destins.

Corpii străini – aceștia sunt înghițiți, fie accidental (copii, debili mintali, purtători de proteze dentare), fie voluntar, în cazul mediului penitenciar. Corpii străini sunt eliminați prin scaun în cele mai multe cazuri (90%) sau se pot recupera endoscopic (10%), numai o proporție foarte mică (>1%) impunând intervenția chirurgicală. Complicațiile depind de volumul și forma corpului străin. Obiectele ascuțite se impactează mai frecvent dând complicații de tip perforativ; obiectele voluminoase și cu suprafața netedă sunt responsabile de ocluzie prin obstrucție endoluminală. Strâmtorile fiziologice ale tubului digestiv sunt locurile predilecte ale sediului obstructiv: duodenul, ileonul terminal, valvula ileo-cecală.

Fitobezoarul constituie o concrețiune de fibre vegetale (pulpa unor fructe ca: portocale, nuci de cocos, smochine). Factorii predispozanți sunt: staza gastrică, tranzitul digestiv încetinit, alimentația celulozică excesivă, deficitul de masticație, medicațiile antisecretorii gastrice, stomacul rezecat. Ocluziile prin fitobezoar au un caracter recidivant. Este foarte importantă profilaxia lor prin măsuri igienodietetice (48).

Obstrucțiile endoluminale cu corpi străini mai pot fi provocate de paraziții din tractul digestiv, cel mai frecvent fiind incriminată ascaridoza (49). Tipul de ocluzie realizat este cel obstructiv prin ghem de ascarizi, care obliterează cel mai frecvent ileonul terminal. Acest tip de ocluzie este mai frecvent în copilărie, între 1-15 ani, dar practic poate surveni la orice vârstă.

Ocluziile intestinului gros

Cancerul colono-rectal

Cu incidență maximă sunt responsabile de ocluzie la nivelul colonului cancerele colice cu diverse localizări. Aproximativ 70% dintre ocluziile colice sunt datorate cancerului, iar 16% dintre cancerele colono-rectale au ca prim semn de manifestare clinică ocluzia intestinală, incidența fiind mai mare pentru cancerele de la nivelul sigmoidului (28%). (50)

Forma ocluzivă cea mai frecventă o constituie cancerele colonului stâng – situate între 1/3 distală a transversului și joncțiunea recto-sigmoidiană. Caracterul ocluziv al acestor localizări tumorale depinde de: prevalența leziunii canceroase la nivelul acestui segment topografic, de caracterul infiltrativ schiros al tumorii și de creșterea consistenței fecalelor de la acest nivel (prin deshidratare).

Caracteristicile clinice ale ocluziilor prin cancer colic țin de modul progresiv de instalare a ocluziei, cu prezența în antecedente a unor tulburări de tranzit, la un bolnav fără trecut digestiv. Durerile sunt de intensitate moderată și au un sediu topografic variabil (de obicei subombilical), vărsăturile sunt de apariție tardivă, iar meteorismul este prezent, exprimat și difuz. La examenul obiectiv se pot obține puține relații din cauza distensiei abdominale; uneori tumoarea se poate palpa, fie ca o masă abdominală, fie este evidențiabilă la tușeul rectal. Tabloul radiologic se caracterizează prin aerocolie exprimată, nivele hidroaerice de tip colic (v. diagnosticul radiologic mai sus, fig. 3), distensie cecală exprimată sau, dacă valvula ileocecală este permeabilă, se constată o aeroilie importantă și nivele hidroaerice la nivelul intestinului subțire,

mai ales când ocluzia evoluează de mai mult timp. Clisma baritată constituie o explorare utilă pentru evidențierea obstacolului colic. Explorările colonoscopice se pot face dacă tabloul clinic nu impune o intervenție de urgență.

Caracterul ocluziv al unui cancer colono-rectal poate constitui un factor de prognostic defavorabil, dar prognosticul depinde în primul rând de stadiul evolutiv al leziunii canceroase care cauzează obstrucția. La prognostic mai contribuie și factorii de teren, de obicei vârsta fiind mai mare la bolnavii care se operează în ocluzie, în urgență, față de cei care se operează electiv. De asemenea, complicațiile postoperatorii sunt mai frecvente la cei operați în ocluzie. Complicațiile postoperatorii țin și de tactica chirurgicală. Ele sunt mai numeroase la operațiile într-un singur timp (risc mai mare al fistulelor anastomotice, al complicațiilor septice intraabdominale și al complicațiilor pulmonare). Mortalitatea este, de asemenea, mai ridicată (peste 20%) în cazul operațiilor în urgență, față de a celor făcute electiv (5%). Rezultatele la distanță arată, de asemenea, diferențe între supraviețuirea după 5 ani la cei operați în urgență: 22% (12-32%), față de cei operați electiv: 39% (21-54%), dacă nu se ține cont de caracterul curativ al rezecției, și de 43%, respectiv 60%, dacă se ține cont de intenția curativă a rezecției la cele două loturi. (51,52,53)

Diverticuloza colonului

Diverticuloza colică devine simptomatică mai ales când apar complicațiile inflamatorii-supurative. Ocluziile care au drept cauză diverticuloza colică reprezintă aproximativ 7% dintre ocluziile cu sediu colonic.

Sigmoidita pseudotumorală realizează o ocluzie mecanică. Examenul obiectiv evidențiază o masă inflamatorie, un plastron inflamator la nivelul fosei iliace stângi. Diagnosticul diferențial cu cancerul sigmoidian se impune atât în etapa preoperatorie, cât și intraoperator. Examenul irigoscopic este contraindicat în această fază, din cauza riscurilor de perforație sau fistulizare.

Alteori se realizează o *ocluzie inflamatorie*, care se datorează unei diverticulite acute, care se impune a fi „răcită" prin tratamentul antibiotic și antiinflamator, pentru ca operația de rezecție să se facă în urgență întârziată. Dacă tratamentul conservativ nu dă rezultate (febra, hiperleucocitoza persistă, plastronul inflamator din fosa iliacă stângă nu regresează) se impune tratamentul chirurgical de urgență. El va consta în rezecție sigmoidiană segmentară cu restabilirea în același timp operator, ori de câte ori este posibil, a continuității intestinale. Uneori, diagnosticul diferențial cert dintre sigmoidita pseudotumorală și cancer se face numai prin examinarea histologică a piesei de rezecție.

Volvulusul colonului

Este o cauză rară de ocluzie. Practic, numai segmentele mobile ale colonului se pot volvula, dar pentru aceasta trebuie să existe o lungime mai mare a segmentului care se volvulează și să mai fie un factor care stânjenește progresiunea normală a conținutului la nivelul segmentului respectiv.

Volvulusul sigmoidian – segmentul care se volvulează cel mai frecvent este colonul sigmoid, dolicosigma congenitală sau dobândită fiind una dintre condițiile favorizante. Volvulusul sigmoidian mai are legătură cu constipația cronică, abuzul de laxative, medicația anticolinergică, tranchilizantele și antiparkinsonienele. Mai contribuie și un factor alimentar, reprezentat de conținutul crescut în fibre al alimentelor. Printre factorii favorizanți se mai citează boala lui Chagas (tripasonomiaza americană), sarcina și perioada post partum. Tabloul clinic este dominat de un sindrom dureros, caracterizat prin colici abdominale, asociat cu un meteorism exprimat și asimetric. Uneori, se pot asocia și semne de iritație peritoneală. Examenul radiologic simplu al abdomenului poate evidenția bucla sigmoidiană dilatată, plină cu aer. Clisma baritată arată un stop al substanței de contrast care se termină efilat „în corn" sau „în cioc". Uneori, clisma baritată poate avea și rol terapeutic, reușind să producă devolvularea. Volvulusul sigmoidian este o afecțiune gravă, din cauza gangrenei care complică precoce acest tip de ocluzie. Mortalitatea este în raport cu păstrarea (12%) sau pierderea viabilității intestinale (50%). (54)

Volvulusul colonului drept și al cecului presupune existența prealabilă a unei mobilități excesive a acestui segment colic, fiind mai frecvent observată în perioada postoperatorie după operații pe colonul în aval, tumori ale colonului stâng, sarcină, operații pe organele genitale interne. Simptomatologia nu permite distincția dintre volvulusul cecal și cel al colonului drept. Durerile abdominale și distensia domină tabloul clinic, iar vărsăturile sunt mai frecvente decât în volvulusul sigmoidian. Examenul radiologic evidențiază nivele hidroaerice și o pronunțată distensie cecală care, pe clișeul efectuat la bolnavul în decubit, realizează imaginea „în virgulă" cu concavitatea orientată caudal și în dreapta. Clisma baritată exclude existența unui obstacol pe colonul stâng, iar colonoscopia se poate încerca în scop terapeutic pentru devolvulare. Mortalitatea depinde de păstrarea sau compromiterea viabilității segmentului volvulat.

Volvulusul colonului transvers este o raritate nosografică (mai puțin de 100 cazuri raportate în literatură) (55). Clinic și radiologic, distincția este foarte dificilă față de volvulusul colonului drept.

Volvulusul unghiului splenic este forma cea mai rară ca localizare (20 de cazuri raportate în literatură) (56). Factorul predispozant îl constituie lipsa congenitală a oricărui ligament de suspensie al unghiului colic stâng. La cele 20 de cazuri, 2/3 dintre cazuri au avut o operație abdominală în antecedente, iar gangrena intestinală a survenit la un singur caz.

Fecalomul

Formarea unui fecalom este consecința unei diskezii rectale. Există câteva situații favorizante pentru producerea fecalomului, cum ar fi: o fisură anală dureroasă ce inhibă defecația, senescența, stările cașectice și debilizante. Foarte frecvent fecalomul se asociază unei constipații rebele, iritația mucoasei colono-rectale putând produce o falsă diaree, sau o pseudoincontinență. Cel mai frecvent însă, se manifestă sub forma unei ocluzii mecanice joase, de tip obstructiv. O formă asemănătoare de ocluzie o constituie baritomul sau bariolitul, care survine ca o complicație a unui examen baritat efectuat la bătrâni cu tranzit intestinal încetinit, pe un fond constipație rebelă și debilitate generală.

Pseudoobstrucția intestinală – sindromul Ogilvie (vezi cap. *Tulburările de motilitate ale intestinului*).

Ocluziile funcționale

Se recunosc pe baza tabloului clinic și radiologic decisiv. Cauza se identifică prin investigații dirijate.

Forme clinice de ocluzie intestinală

Contextul clinic în care survin unele ocluzii intestinale nuanțează foarte mult tabloul clinic și merită să fie cunoscute.

Ocluziile asociate cu un sindrom febril

Sindromul febril nu este caracteristic evoluției unei ocluzii, febra fiind considerată un semn clinic relativ, de suferință ischemică intestinală. Din acest motiv, ocluziile asociate cu un sindrom febril sunt caracteristice pentru trei entități clinice: apendicita mezoceliacă, sigmoidita diverticulară și ocluziile asociate complicațiilor litiazei biliare.

Apendicita mezoceliacă

Situațiile topografice ale apendicelui sunt multiple, de unde și diversitatea formelor clinice de apendicită acută. Apendicele aflat în poziție pelviană sau mezoceliacă (între ansele ileale) se face responsabil de forme clinice ce evoluează cu un sindrom febril. Când apendicele aflat între ansele intestinului subțire se inflamează, determină o reacție din partea intestinului subțire. Ansele în contact cu inflamația apendiculară reacționează printr-o inhibiție a peristaltismului, antrenând o paralizie reflexă din partea intestinului. Dacă evoluția apendicitei mezoceliace se complică cu o perforație, ansele în contact se vor aglutina în jur, limitând focarul supurativ sub forma unui bloc inflamator, care poate imita uneori, mai ales la vârstnici, un proces neoplazic. Importanța diagnostică sporește cu atât mai mult cu cât aceste forme sunt mai frecvente la vârstnici.

Sigmoidita diverticulară

Clinic, evoluează ca un bloc inflamator la nivelul fosei iliace stângi. Din punct de vedere al diagnosticului diferențial, distincția trebuie făcută față de o colică reno-ureterală stângă cu o pielonefrită acută, febrilă și de un plastron perineoplazic produs de blocarea unui cancer sigmoidian perforat.

Ileusul biliar

Este o formă particulară de ocluzie prin obstrucție, provocată de migrarea intestinală a unui calcul biliar, ca urmare a unei fistule colecisto-enterice. Accidentul este destul de rar, dar incidența sa crește după vârsta de 75 de ani, când constituie aproximativ 25% din totalitatea ocluziilor prin obstrucție la sexul feminin (58,59,60). Diagnosticul este mai puțin facilitat de anamneză, prin care rareori se poate reconstitui episodul anterior colecistită acută și producerea fistulei bilio-digestive. Semnele radiologice se caracterizează prin semnele ocluzie prin obstrucție – nivele hidroaerice, aerobilia ca semn al fistulei bilio-digestive și, mai rar, imaginea directă a calculului, dacă acesta este radioopac. Sediul la care se produce blocajul lumenului intestinal prin calcul este cel mai frecvent în ileonul terminal în vecinătatea valvulei ileo-cecale. Când un calcul mare blochează duodenul, apar semnele unei ocluzii înalte, realizând sindromul Bouveret. În acest din urmă caz, diagnosticul radiologic poate recurge la un examen cu substanță de contrast, evidențiind stopul de la nivelul duodenului.

Ocluziile postoperatorii

Ileusul postoperator

Practic, orice laparotomie antrenează un grad variabil de ocluzie funcțională postoperatorie. Ileusul postoperator nu este numai o pareză reversibilă pentru un timp variabil a musculaturii netede intestinale, ci este și o dezorganizare sau un defect de coordonare a motricității diferitelor segmente intestinale. Pentru acest din urmă fapt pledează diferența de timp necesară reluării peristaltismului diverselor segmente digestive. Reluarea motilității postoperator se face cel mai rapid la nivelul intestinului subțire (3-6 ore după laparotomie), la nivelul stomacului după 24 de ore, iar la nivelul colonului după câteva zile. Cel mai târziu se reia activitatea porțiunii terminale a colonului (5-7 zile), când are loc degajarea completă. Desigur, aceste intervale de timp sunt variabile de la individ la individ,

intervalele de mai sus reprezentând limitele maxime. Semnele clinice ale ocluziei se manifestă cu intensități diferite de la un pacient la altul și sunt considerate ca făcând parte dintr-o evoluție normală, care este un episod tranzitoriu și benign. Un criteriu de apreciere a momentului reluării motilității postoperator este auscultația abdomenului, cu evidențierea prezenței zgomotelor hidroaerice, semn al existenței mișcărilor intestinale. Aspirația digestivă este o măsură terapeutică foarte utilă în perioada postoperatorie, deoarece reduce distensia produsă de secreții și gaze, protejează suturile digestive, iar controlul cantității pierdute ghidează reanimarea prin bilanțul pierderilor.

Durata ileusului postoperator este influențată de trei factori:

- tipul operației;
- durata operației;
- vârsta pacientului.

Intervalul de timp pentru reluarea tranzitului este mai lung la operațiile pe tubul digestiv (stomac, intestin, colon) decât la operațiile pe colecist sau căile biliare. În medie, se vorbește despre cca 18 ore pentru o operație pe tubul digestiv. Perioada de ileus postoperator crește cu 5 ore pentru fiecare oră în plus pentru durata operației, la care se adaugă încă 3 ore pentru fiecare decadă de vârstă. Perioada de ileus postoperator a fost evaluată la un interval cuprins între 55-90 de ore pentru o colecistectomie prin laparotomie, la un pacient sub 45 de ani și pentru o durată de până la 90 de minute a operației. (61) Manevrele de explorare intraoperatorii par să nu influențeze notabil durata ileusului postoperator, iar intervențiile pe cale celioscopică au o reluare mai rapidă a tranzitului. Prelungirea ileusului postoperator sugerează cel mai adesea survenirea unei complicații legate de obicei de actul operator, dehiscență anastomotică, sau un focar septic intraperitoneal. Ileusul postoperator poate fi influențat prin medicația α-adreno-blocantă, sau prin infiltrația peridurală, care are un mecanism fiziopatologic similar.

Ocluziile mecanice postoperatorii precoce

Sunt mai grave decât cele care survin postoperator tardiv. Recunoașterea lor este dificilă atât din cauza evoluției torpide și clinic atipice, cât și a confuziei cu ileusul postoperator reflex.

Riscul acestor tipuri de ocluzii este practic nul pentru operațiile limitate exclusiv la etajul supramezocolic. Riscurile sporite țin de intervențiile la nivelul intestinului subțire, colonului și rectului. De asemenea, riscul este crescut pentru operațiile pentru plăgi penetrante cu interesarea intestinului subțire, pentru eventrațiile strangulate și pentru apendicita perforată, operată prin abord median. Incidența ocluziei mecanice postoperatorii precoce a fost evaluată la 0,69% din totalitatea ocluziilor. (62)

Diagnosticul clinic este dificil, pentru că uneori aceste ocluzii se instalează după un interval liber. Când intervalul liber este net, distincția este facilă în raport cu ileusul reflex postoperator. Alteori, deosebirea este îngreunată când ileusul postoperator se prelungește din cauza unei complicații septice intraperitoneale. Nici diagnosticul radiologic nu oferă prea multe date tranșante pentru a deosebi ileusul reflex de ocluzia mecanică postoperatorie precoce. Mecanismele prin care se realizează ocluzia mecanică postoperatorie precoce sunt: aderențele constituite rapid, defectul parietal preexistent sau rezultat în urma unei laparorafii defectuoase, existența unei hernii interne, a unei invaginații intestinale sau a unei patologii preexistente neobservate la intervenția efectuată. Tratamentul acestor ocluzii este chirurgical, de preferință după epuizarea procedeelor nonchirurgicale (aspirație nazogastrică, tentative de degajare medicamentoasă). Intervenția chirurgicală nu trebuie să fie ezitantă și trebuie decisă după cel mult după 2-3 zile de tentative conservative ineficace. Confirmarea precisă a existenței ocluziei mecanice și rezolvarea cauzei ei le asigură numai reintervenția.

Vârsta și asocierile patologice au un rol important în definirea ratei mortalității. Mortalitatea se situează între 15 și 22% (63). Nu este lipsită de importanță recunoașterea valorii pentru prognostic a tergiversărilor diagnostice și terapeutice în cazul unui sindrom la care nu avem nici un element diagnostic tranșant, pentru a alege între o atitudine agresivă, reinterventionistă, la un moment oportun sau la o legitimă expectativă conservatoare prelungită.

Ocluziile la pacienți cu antecedente neoplazice

Bolnavii cu ocluzie, care au avut în antecedente o patologie malignă, tratată chirurgical sau printr-o altă metodă terapeutică, pun probleme diagnostice, terapeutice și de prognostic particulare.

Diagnostic, esența problemei o constituie precizarea dacă ocluzia este consecința unei evoluții intraabdominale a neoplaziei sau nu.

Terapeutic, trebuie evaluate șansele de rezoluție a ocluziei, împreună cu riscurile legate de un tratament agresiv, sau posibilitatea unei regresiuni prin tratament conservativ. Obiectivul de a recupera rapid autonomia digestivă a unui neoplazic primează la cei pentru care speranța de viață este scurtă.

Prognosticul este rezervat, în funcție de faptul dacă ocluzia este produsă printr-o recidivă neoplazică sau printr-o metastază abdominală.

Pentru evaluarea diagnostică sunt de ajutor: antecedentele, stadiul neoplaziei în momentul efectuării tratamentului inițial, antecedentele subocluzive repetate, palparea unor mase sau noduli intraabdominal, prezența ascitei, precum și examinările paraclinice anterioare ce atestă evoluția neoplaziei. Adesea (10% dintre cazuri) ocluzia se datorează unei complicații benigne, cum ar fi ocluzia prin bride și aderențe postoperatorii, și nu unei recidive a procesului neoplazic (64).

Etiologic, se pot întâlni mai frecvent următoarele situații: tumori secundare la nivelul intestinului subțire (vezi mai sus la ocluziile pe intestinul subțire), recidive ale unor tumori colono-rectale, care au rata etiologică cea mai ridicată (10%), leziunile radice stenozante ale intestinului, cancerele genitale, evoluția intraabdominală a unei neoplazii extraabdominale. Indiferent de tratamentul aplicat, bolnavii care prezintă o ocluzie intestinală în raport direct cu evoluția bolii canceroase au o speranță de viață care rareori depășește 6 luni.

Ocluzii în legătură cu unele afecțiuni inflamatorii ale tubului digestiv

Megacolonul toxic (dilatația acută a colonului în evoluția rectocolitei ulcero-hemoragice) asociază un sindrom septic cu o dilatație acută difuză sau segmentară a colonului. Această complicație survine în 1-2,5% dintre cazurile de rectocolită ulcerohemoragică (65) și, cu o frecvență ceva mai mare, între 4,4 și 6,3% dintre cazurile de boală Crohn cu localizare colică (66).

Tabloul clinic este dominat de un sindrom septic grav: febră, tahicardie, deshidratare, prostrație, asociat cu un abdomen acut: dureri difuze, distensie marcată, diarei sangvinolente urmate de ocluzie intestinală. Zgomotele intestinale sunt absente, apar timpanism la percuția abdomenului și semne de iritație peritoneală (contractură, semnul Blumberg prezent). La examinările de laborator se constată: hiperleucocitoză, anemie și hipoalbuminemie. Examenul radiologic evidențiază o distensie a colonului care interesează mai frecvent colonul drept și transversul, imagini gazoase în peretele intestinal și pneumoperitoneu în caz de perforație.

O altă afecțiune care poate evolua cu ocluzie este boala Crohn, cu localizare ileală și colică, însă, la această afecțiune, sunt mai frecvent prezente episoadele repetate de subocluzie intestinală.

Ocluziile intestinale în legătură cu afecțiunile genitale

Ocluziile postoperatorii prin aderențe au în antecedente în cca 25% dintre cazuri intervenții ginecologice. O altă relație este incidența ocluziei asociate unei afecțiuni ginecologice, unde predomină ocluzia cu sediu pe intestinul subțire cu o rată de 3/1 față de cea cu sediu pe colon. Cel mai frecvent, complicațiile ocluzive asociate unei afecțiuni genitale sunt în raport cu cancerul ovarian sau în legătură cu enterita radică ce complică radioterapia pelviană practicată pentru un cancer genital.

Există observații conform cărora sediul enteritei radice este mai frecvent la nivelul ileonului terminal, pe când ocluzia determinată de metastaze are sediul pe jejun. Cauze mai rare ca incidență, ce determină ocluzii asociate unei afecțiuni genitale, mai sunt: pelviperitonitele, endometrioza colică sau ileală, compresiuni prin fibroame uterine voluminoase. Prognosticul acestor ocluzii este în raport cu boala de bază care a generat-o, cu mențiunea că, pentru cele care complică enterita radică, prognosticul este mai puțin favorabil. (67)

Ocluziile de origine vasculară

Ischemia intestinală acută

Diagnosticul acestui sindrom se face mai rar înaintea stadiului de infarct intestinal. Infarctul intestinal are mai frecvent la origine obliterarea arterială (embolie, tromboză, disecția unui anevrism aortic, boli de sistem) și, mai rar, cea venoasă (pileflebita, hipertensiunea portală, stări de hipercoagulabilitate, hemopatii maligne). În privința tabloului clinic trebuie menționate: durerea difuză, de mare intensitate și cu caracter continuu, distensia moderată, absența zgomotelor intestinale („silențiul sepulcral"). Radiologic, predomină semnele de ocluzie la nivelul intestinului subțire și la nivelul colonului proximal. Ischemia mezenterică poate surveni și fără ocluzie vasculară la vârstnici, în insuficiența cardiacă și în stările cu debit periferic scăzut *(low flow state)*.

Stenozele intestinale de origine ischemică

Sunt consecința unor sechele de ischemie transmurală incompletă. Ele survin ca urmare a unor infarctări parcelare, a crizelor cronice reversibile de strangulare, a devascularizărilor limitate prin mici dezinserții posttraumatice ale mezenterului. Reconstituirea anamnestică a acestor stenoze poate fi caracterizată prin trei episoade evolutive. Episodul ischemic acut este urmat de o vindecare aparentă, după care urmează, la un interval variabil și cu intensități diferite, un sindrom König, de subocluzie intestinală în repetiție, după care la un moment dat se instalează ocluzia intestinală completă. La nivelul colonului, aceste stenoze sunt urmarea episoadelor de colită ischemică tranzitorie. Localizările colice cele mai frecvente au fost observate la nivelul unghiului splenic și la nivelul colonului sigmoid.

Ocluziile intestinale asociate anomaliilor congenitale

Mezenterul comun

Mezenterul comun este o anomalie de rotație a intestinului primitiv. Defectul embriologic apare deja după naștere, dar uneori ajunge la complicație numai în perioada adultă, deși acest risc în general descrește cu vârsta. Complicația ocluzivă cea mai frecventă este volvulusul, care poate fi favorizat de diverse afecțiuni asociate: apendicită acută, ade-

rențe postoperatorii. Sarcina poate, de asemenea, să joace un rol declanșator. Volvulusul poate interesa în întregime intestinul subțire și colonul drept. Torsiunea prin volvulare nu este atât de strânsă încât să provoace o ischemie arterială, provocând de obicei numai o stază venoasă. Tabloul clinic se caracterizează prin instalarea brutală a fenomenelor, dureri abdominale de mare intensitate, stare de șoc. Diagnosticul se face de obicei intraoperator. Prognosticul depinde de riscul vital imediat și de infirmitatea digestivă ce poate rezulta ca urmare a unei exereze intestinale extinse.

Diverticulul lui Meckel

Provine din persistența canalului omfalo-mezenteric. Se situează pe marginea antimezenterică a ileonului terminal, pe ultimii 30-60 cm, este de obicei unic, de cele mai multe ori liber și mai rar fixat cu un cordon fibros de ombilic. Poate rămâne mult timp asimptomatic, până apar complicațiile: 60% dintre complicații se manifestă în primii 2 ani din viață, și numai 1/3 în primul an după naștere. Riscul de complicație descrește cu vârsta, fiind de numai 2% după 30 de ani.

Complicația caracteristică este ocluzia intestinală care se realizează prin volvulus, în cazul existenței unui cordon fibros între diverticul și ombilic, sau printr-o invaginație intestinală la nivelul diverticulului. Tipul de invaginație care se realizează este ileo-ileal sau ileo-colic. Diverticulita se poate asocia cu un ileus reflex, confuzie clinică foarte frecventă cu apendicita. Diagnosticul este excepțional în faza preoperatorie, fiind posibil, de regulă, intraoperator.

Ocluziile intestinale, complicație a diferitelor terapii medicamentoase

Multe dintre medicamentele administrate bolnavilor pentru variate afecțiuni se pot însoți de tulburări ale tranzitului intestinal, cu variate grade de intensitate și severitate progresivă. Ele pot merge de la o constipație marcată, la ileus, atonie intestinală sau megacolon secundar. Medicamentele care pot da tulburările de mai sus sunt: antidepresivele, neurolepticele, opiaceele, medicația vagolitică, anticonvulsivantele, diureticele și medicamentele antiparkinsoniene. S-au citat și cazuri de ocluzie prin obstrucție datorate unor bezoari pe bază de mucilagiu.

O altă categorie este reprezentată de medicația anticoagulantă. Mecanismul prin care se realizează ocluzia este fie un hematom intraparietal, fie un hematom retroperitoneal. Complicațiile de acest tip apar după o administrare îndelungată mai ales a dicumarinicelor (antivitamină K). Expresia clinică a unui hematom intramural al intestinului subțire este ocluzia înaltă și incompletă, care se constituie progresiv. Dacă mucoasa se exulcerează, poate apărea melena. Dificultățile de diagnostic sunt reprezentate de distincția dificilă dintre un hematom intramural cauzat de tratamentul anticoagulant și o altă complicație digestivă legată de patologia vasculară, pentru care pacientul urmează medicația anticoagulantă ajunsă în fază de complicație (embolie, sau tromboză mezenterică).

Forme clinice după vârstă

Anumite afecțiuni cauzatoare de ocluzie au o prevalență legată de o anumită perioadă a vieții.

În perioada neonatală domină afecțiunile congenitale (atrezii, invaginația, duplicațiile intestinale, ileusul meconial, stenozele congenitale), la copil: diverticulul lui Meckel, ascarizii, corpii străini. Perioada adultă este dominată de strangulările herniare și ocluziile prin sindrom aderențial postoperator. La vârstnici predomină ocluziile prin neoplazii, fecalomul, diverticulita, ileusul biliar. Tabelul IV redă sintetic incidența diferitelor etiologii ale ocluziilor intestinale pe decadele de vârstă.

Tratamentul

Are ca obiective *principii generale* de reechilibrare și *rezolvarea chirurgicală* a leziunii cauzatoare de ocluzie.

Reechilibrarea

Reechilibrarea bolnavului cu ocluzie intestinală se va face atât în faza pre-, cît și cele intra- și postoperatorie, până la reluarea completă a tranzitului intestinal. Gravitatea consecințelor generale ale ocluziilor determină durata și importanța măsurilor de reanimare preoperatorie.

Aspirația digestivă continuă

Instituirea unei sonde de aspirație nazo-gastrică este unul dintre primele gesturi terapeutice. Ea asigură golirea secrețiilor de deasupra obstacolului și suprimă vărsăturile. Aspirația digestivă diminuează riscurile de aspirație traheo-bronșică din perioada inducției anestezice. Sonda de aspirație trebuie să aibă un calibru adecvat pentru a putea aspira secrețiile care conțin și resturi alimentare; dacă e posibil, ar trebui să aibă o lungime mai mare pentru a putea face aspirația segmentului duodenojejunal, și să fie radioopacă, pentru a aprecia radiologic corectitudinea nivelului de plasare. Presiunea de aspirație trebuie să fie activă, cea pasivă fiind ineficace pentru decomprimarea digestivă. Au fost concepute diverse sonde, cum a fost cea a lui Miller-Abbot, dar experiența clinică a arătat că în majoritatea cazurilor aspirația cu sondă nazogastrică este suficientă.

Compensarea parenterală a pierderilor

Evaluarea pierderilor hidroelectrolitice se face pe bază de calcul al pierderilor, calitativ și cantitativ. Criteriile de apreciere sunt clinice și de laborator. Cele clinice sunt: parametrii hemodinamici (TA, puls), deficitul ponderal în procente, iar cei paraclinici: ionograma, EAB, gazometria sangvină, ureea serică și urinară, creatinina serică și urinară. Cel mai bun criteriu este răspunsul pacientului la terapia de reechilibrare instituită în primele ore. Tulburările sunt cu atât mai exprimate cu cât întârzierea terapeutică e mai lungă și sediul ocluziei mai distal. Practic, pentru instituirea reechilibrării se impune o cale venoasă sau mai multe, în funcție de amploarea reanimării. Amploarea secheștrării lichidiene este proporțională cu răsunetul hemodinamic (hipotensiune, tahicardie). Pregătirea preoperatorie nu se va prelungi sub nici o formă peste 3-6 ore, când există suspiciunea alterării viabilității intestinale (strangulare, infarctarea ansei).

Calitatea reechilibrării vizează corectarea deficitului volemic, acido-bazic și hidroelectrolitic. Reanimarea preoperatorie trebuie să acopere măcar jumătatea deficitului global, restul reechilibrându-se în fazele următoare. Gradul de sechestrare lichidiană se calculează prin deficitul de greutate corporală. Unui deficit de 3% îi corespunde o deshidratare moderată care necesită compensarea cu 1 litru în 3 ore, la un adult de 60 de kilograme.

Tabelul IV

Incidența diverselor cauze ale ocluziei, după vârstă

	PERINAT	1	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Atrezii	X											
Stenoze	X											
Ileus meconial	X											
Megacolon congenital	X	X										
Pancreas inelar	X	X										
Duplicații intestinale	X	X										
Stenoza hipertrofică de pilor	X	X										
invaginația		X	X									
d. Meckel												
Ascarizi			X	X								
Corpi străini			X	X								
Aderențe			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bride			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Strangularea herniară		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
b. Crohn				X	X	X	X	X	X			
RCH							X	X	X			
Volvulus					X	X	X	X				
Cancer colonic							X	X	X	X	X	X
Diverticulita								X	X	X	X	X
Infarctul intestinal								X	X	X	X	X
Ileusul biliar									X	X	X	X
Fecalomul								X	X	X	X	X

Pentru compensarea unui deficit de 6% sunt necesari 2 l, iar pentru un deficit de 9%, 3 l. La vârstnici și la cardiaci terapia de reumplere volemică se va face sub monitorizarea presiunii venoase centrale (PVC), pentru a preveni supraîncărcarea și complicațiile cardiopulmonare. Indicatorii unei bune reumpleri lichidiene sunt: revenirea pulsului și a tensiunii arteriale la valori apropiate de normal, o diureză orară normală, lipsa supraîncărcării pulmonare la auscultația plămânilor. Se impune profilaxia cu antibiotice, deoarece există riscul creșterii poluării microbiene cu Gram-negativi și trecerea toxinelor în organism prin alterarea permeabilității la nivelul ansei ocluzionate. Toate aceste măsuri de reechilibrare se vor menține cât timp persistă ocluzia, indiferent dacă aceasta este rezolvată chirurgical sau spontan.

Tratamentul chirurgical

Obiectivele generale ale tratamentului chirurgical sunt: recunoașterea leziunii, aprecierea vitalității intestinului, rezolvarea specifică a leziunii cauzatoare de ocluzie, prevenirea unor ocluzii recidivante.

Recunoașterea leziunii

Este primul obiectiv al explorării chirurgicale, deoarece stabilește nivelul ocluziei și natura leziunii cauzatoare. Explorarea poate întâmpina dificultăți mai ales în situațiile în care ansele nu sunt libere, impunându-se o enteroliză de diverse amplitudini pentru a elibera întregul tract intestinal. Un prim criteriu pentru stabilirea nivelului ocluziei este inspecția cecului – dacă este dilatat, sediul obstructiv se află distal, undeva la nivel colonorectal. Pentru intestinul subțire sediul trebuie cercetat la nivelul joncțiunii dintre partea dilatată și cea nedilatată a intestinului. Toate explorările trebuie efectuate cu o mare delicatețe a gesturilor, întrucât ansele ocluzionate, edemațiate și pline de lichid de stază sunt deosebit de fragile.

Aprecierea vitalității intestinale

Este un obiectiv de maximă importanță atât pentru conduita intraoperatorie, cât și pentru prognosticul ulterior al bolnavului cu ocluzie. Această apreciere trebuie făcută imediat după ce obstacolul a fost înlăturat. Aprecierea este destul de subiectivă și uneori imprecisă. Conduita după care se face sistematic rezecția segmentului enteral cu vitalitate dubioasă trebuie mult cântărită, comparând beneficiile cu riscurile unui asemenea gest chirurgical. Criteriile clinice după care se face aprecierea vitalității sunt: revenirea culorii ansei prealabil congestionate, luciul seroasei păstrat, pulsații vizibile ale arcadelor vasculare marginale, reluarea mișcărilor intestinale spontane sau a celor stimulate mecanic. În situațiile neclare, se recurge la tamponamentul ansei cu ser fiziologic cald și/sau infiltrația mezoului cu novocaină sau alte substanțe vasodilatatorii. De cele mai multe ori în urgență nu există posibilitatea aplicării unor evaluări obiective ale viabilității, cum ar fi: pH-ul intestinal, temperatura locală, activitatea electrică musculară, eco Doppler intraoperator, injectarea de fluoresceină etc. Diverse studii au arătat că nici fiabilitatea acestor metode nu este categorică în raport cu criteriile clasice de apreciere clinică (68,69).

Un alt aspect discutat este oportunitatea golirii intraoperatorii a intestinului dilatat și plin de secreții. Incontestabil, de gradul de vacuitate intestinală va depinde reluarea postoperatorie a tranzitului, dar golirea intraoperatorie poate prezenta anumite riscuri. Un risc major ar fi lezarea intestinului vulnerabil ca urmare a ocluziei, în cursul manevrelor de golire. Dintre procedeele admise se menționează evacuarea manuală antiperistaltică, care împinge retrograd secrețiile aspirate printr-o sondă introdusă de anestezist în stomac, cu precauția existenței prealabile a unei intubații oro-traheale etanșe, pentru a preveni aspirația traheo-bronșică. Enterotomiile de golire sunt interzise, prezentând riscuri foarte mari ca urmare a contaminării septice intraoperatorii și a fistulelor sau peritonitelor postoperatorii. Golirea intestinului dilatat se va face numai când distensia intestinală excesivă împiedică închiderea peretelui abdominal.

Prevenirea unor ocluzii recidivante

Obiectivele acestei preveniri sunt reprezentate de măsurile de evitare a formării aderențelor postoperatorii, cauza cea mai frecventă a ocluziilor recidivante. În acest sens, s-a imaginat și experimentat o multitudine de măsuri terapeutice. Dintre acestea amintim: utilizarea unor substanțe care previn formarea de fibrină (anticoagulante), substanțe fibrinolitice (streptokinază, urokinază), inhibitori ai proliferării fibroblastice, a lavajului peritoneal cu polivinilpirolidonă, a curenților cu frecvență joasă. Eficacitatea acestora nu a fost categoric probată pentru nici una dintre metodele de mai sus. Cu un succes mai notabil s-a impus Dextranul 70, administrat intraperitoneal, care reduce frecvența aderențelor postoperatorii, dar nu elimină complet acest risc. Utilizarea dextranului este limitată la cazurile în care integritatea intestinală este respectată, deoarece în cazurile cu anastomoze intestinale s-a demonstrat, în condiții experimentale, o frecvență crescută a peritonitelor, observație probabil extrapolabilă și la practica clinică.

Factori favorizanți ai aderențelor sunt corpii străini, talcul, adezivii tisulari, anastomozele mecanice extinse, contactul masei enterale cu peretele abdominal, fără interpunerea epiplonului (70).

De asemenea, s-au creat procedee chirurgicale de prevenire a formării aderențelor, cele mai cunoscute fiind enteroplicaturile de tip Noble, Childs-Philips, Reymond etc. În ultimul deceniu s-au efectuat studii consacrate tratamentului pe cale celioscopică a bridelor și aderențelor postoperatorii, metoda celioscopică fiind considerată o metodă cu risc scăzut pentru formarea aderențelor postoperatorii (71).

Anumite forme clinice de ocluzie pot beneficia și de soluții terapeutice nonchirurgicale. Aici amintim rezolvarea unui volvulus sigmoidian prin clismă evacuatorie sau colonoscopie decompresivă, ultima metodă impunându-se și în cazul rezolvării distensiei excesive din pseudoobstrucția colonului (sindromul Ogilvie).

Având în vedere că unele ocluzii prin bride sunt incomplete, iar, pe de altă parte, fiecare laparotomie constituie un risc suplimentar de formare a noi aderențe, în ocluziile pe abdomen policicatriceal se încearcă întâi procedee nonchirurgicale de rezolvare a ocluziei (clisme evacuatorii, medicație stimulatoare a peristalticii). Intervenția chirurgicală va fi rezervată cazurilor în care ocluzia este completă și neinfluențabilă prin procedeele conservative.

Particularitățile de rezolvare a diverselor forme clinice de ocluzie se suprapun parțial cu terapia chirurgicală a entităților nosografice, ele făcând obiectul dezbaterii la capitolele respective.

Bibliografie

1. Wangensteen OH. Intestinal obstructions, ed 3. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1955.

2. Shields R. The absorption and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. Br J Surg 1965;52:774-779.

3. Gorbach, SL. Intestinal microflora. Gastroenterology 1971;60:1110-1116.

4. Hill MJ, Drasar BS. The normal colonic bacterial flora. Gut 1975;16:318-321.

5. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. Gut 1972;13:251-254.

6. Sykes PA, Boulter KH, Schofield PF. The microflora of the obstructed bowel. Br J Surg 1976;63:721-725.

7. Summers RW, Yanda R, Prihoda M, et al. Acute intestinal obstruction: an electromyographic study in dogs. Gastroenterology 1983;85:1301-1304.

8. Prihoda J, Flatt A, Summers RW. Mechanisms of motility changes during acute intestinal obstruction in the dog. Am J Physiol 1984;247(10):G37

9. Smith J, Kelly KA, Weinshilboum RM. Pathophysiology of postoperative ileus. Arch Surg 1977;112:203-207.

10. Wallin G, Cassuto J, Hogstrom S, et al. Failure of epidural anesthesia to prevent postoperative paralytic ileus. Anesthesiology 1986;65:292-295.

11. Dubois A, Kopin IJ, Pettigrew K, et al. Chemical and histochemical studies of postoperative sympathetic activity in the digestive tract. Gastroenterology 1974;66:403-409.

12. Robinson JWL, Mirkovitch V. The recovery of function and microcirculation in small intestinal loops. Gut 1972;13: 784-788.

13. H. Mondor. Diagnostics Urgents – Abdomen. 2 ed. 1933, Paris, Masson et Cie.

14. Millat B, Guillon F, Avila JM. Occlusions intestinales aiguës de l'adulte. Editions Techniques. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), 1993, Gastro-entérologie, 9-044-A-10, 1-2.

15. Graeber GM, O'Niell JF, Wolf RE et al. Elevated levels of peripheral serum creatine phosphokinase with strangulated small bowel obstruction. Arch Surg 1983;118:837-840.

16. Sachs SM, Morton JH, Schwartz SI. Acute mesenteric ischemia. Surgery 1982;92:646-648.

17. Lamar W, Woodward L, Statland BE. Clinical implications of creatine kinase-BB isoenzymes. New Engl J Med 1978;299:234-237.

18. Jamieson WG, Taylor BM, Troster M. The significance of urine phosphate measurements in the early diagnosis of intestinal infarction. Surg Gynecol Obstet 1979;148:334-336.

19. Gonzalez R, Siskind BN, Burrell MI. The role of radiology in the evaluation of intestinal obstruction. In: Fielding LP, Welch JP, Moore FD, eds. *Intestinal obstruction*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1982,28-32.

20. Simpson A, Sandeman D, Nixon SJ et al. The value of an errect abdominal radiograph in the diagnosis of intestinal obstruction. Clin Radiol 1985, 36, 41-42.

21. Brolin RE, Krasna MJ, Mast BA. Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. Ann Surg 1987, 206, 126-133.

22. Coletti L, Bossart PA. Intestinal obstruction during the early postoperative period. Arch Surg 1964, 88, 774-778.

23. Lo AM, Evans WE, Carey LC. Review of small bowel obstruction at Milwuakee County Hospital. Am J Surg 1966, 111, 884-887.

24. Riveron FA, Obeid FN, Horst HM, Sorensen VJ, Bivins BA. The role of contrast radiography in presumed bowel obstruction. Br J Surg 1989, 76, 1211-1216.

25. Dunn JT, Halls JM, Berne TV. Roentgenographic contrast studies in acute small bowel obstruction. Arch Surg 1984, 119, 1305-1306.

26. Klemm C, Weiner R. Ultrasonic diagnosis of the invagination ileus. Z Klin Med 1988, 43, 729-742.

27. Miyata T, Fuji T, Tamechika Y et al. Gallstone ileus diagnosed preoperatively using ultrasonic tomography. Jpn J Surg 1987,17, 136-139.

28. Skaane P. The ultrasonic demonstration of carcinoid tumor of the ileocecal valve. Am J Gastroenterol 1987, 82, 168-170.

29. Gaines PA, Saunders AJS, Drake D. Midgut malrotation diagnosed by ultrasound. Clin Radiol 1987, 38, 51-54.

30. Hartnell GC, Gibson RN. Doppler ultrasound in the diagnosis of intestinal ischaemia. Gastrointest Radiol 1987, 12, 285-288.

31. Simeone JF, Novelline RA, Ferrucci JT et al. Echographie et abdomen sans preparation dans les urgences abdominales. Gastroenterol Clin Biol 1985, 9, 646- 652.

32. Bizer LS, Liebling RW, Delany NM, Gliedman MD. Small bowel obstruction: the role of non-operative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. Surgerz 1981, 98, 407-413.

33. ARC, AURC. Les syndromes douloureux aigus de l'abdomen: Etude prospective multicentrique de l'ARC et de l'AURC. Nouv Presse Med 1981, 10, 3771-3773.

34. Pain JA, Collier DS, Hanka R. Small bowel obstruction: computer-assisted prediction of strangulation at presentation. Br J Surg 1987, 74, 981-983.

35. Leffal LD, Syphax B. Clinical aids in strangulation intestinal obstruction. Am J Surg 1970, 120, 756-769.

36. Otamiri T, Sjödahl R, Ihse I. Intestinal obstruction with strangulation of the small bowel. Acta Chir Scand 1987, 153, 307-310.

37. Saar MG, Bulkley GB, Zuidema GD. Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction. Am J Surg 1983, 145, 176-182.

38. Shatila AH, Chamberlain BE, Webb WR. Current status of diagnosis and management of strangulation obstruction of the small bowel. Am J Surg 1976, 132, 299-303.

39. Silen W, Hein MF, Goldman L. Strangulation obstruction of the small intestine. Arch Surg 1962, 85, 137-145.

40. Graeber GM, O'Neil JP, Wolf RE, Wukich DK, Cafferty PJ, Harmon JW. Elevated levels of peripheral serum creatine phosphokinase with strangulated small bowel obstruction. Arch Surg 1983, 118, 837-840.

41. Thompson JS, Bragg LE, West WW. Serum enzyme levels during intestinal ischaemia. Ann Surg 1980, 211, 369-373.

42. Bonous G, Echave V, Vobecky SSI, Navert H, Wollin A. Acute necrosis of the intestinal mucosa and high serum levels of diamin oxydase. Dig Dis Sci 1984, 29, 872-874.

43. Brophy C, Cahow CE. Primary small bowel malignant tumors: unrecognized until emergent laparotomy. Am Surg 1989, 55, 408-412.

44. Koretz M, Graham R. Primary adenocarcinoma of the jejunum. Am Surg 1989, 55, 539-542.

45. Chiotasso PJP, Fazio VW. Prognostic factors of 28 leiomyosarcomas of the small intestine. Surg Gynecol Obstet 1982, 155, 197-202.

46. Taggart DP, McLatachie GR, Imrie CW. Survival of surgical patients with carcinoma, lymphoma and carcinoid tumors of the small bowel. Br J Surg 1986, 72, 826-828.

47. Brezinski W, Bailey RJ, Besney M, Turner G. Small bowel lipoma: an uncommon cause of obstruction. Can J Surg 1990, 33, 423-424.

48. LaRaja RD, Usai A, Pryce E, Cioroiu M. Intestinal obstruction secondary to bezoars. NY State J Med 1990, 90, 561-562.

49. Cole GJ. Surgical manifestations of Ascaris lumbricoides in the intestine. Br J Surg 1965, 52, 44-47.

50. Kylonen LEJ. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma. An epidemiologic study with special reference to incidence and survival. Acta Chir Scand 1987, 153, 607-614.

51. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE et al. The pronostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer findings from NSABP clinical trial. Ann Surg 1983, 198, 743-751.

52. Phillips RKS, Hittings R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. Br J Surg 1985, 72, 296-302.

53. Serpell JW, Max Dermot FT, Karivessis HK, Hughes ESR. Obstructions carcinomas of the colon. Br J Surg 1989, 76, 965-969.

54. Ballantyne GH, Brandner MD, Beart RW, Ilstrup DM. Volvulus of the colon. Incidence and mortality. Ann Surg 1985, 202, 83-92.

55. Anderson JR, Lee D, Taylor TV, McLean Ross AH. Volvulus of the transverse colon. Br J Surg 1981,68.179-181.

56. Ballantyne GH. Volvulus of the splenic flexure: report of a case and review of literature. Dis Colon Rectum 1981, 24, 630-632.

57. Vanek VW, Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases. Dis Colon Rectum 1986, 29, 203-210.

58. Bourde J, Ofranos R, Assadourian R, Bricot R, Lamy J. Les fistules billiodigestives spontanées. Ann Chir (Paris) 1971, 25, 325-332.

59. Glenn F, Reed C, Grafe WR. Biliary enteric fistula. Surg Gynecol Obstet 1981, 153, 527-531.

60. Van Gossum M, Fastrez R, Issa S, Burette A, Nyst JF, Deltenre M. Cholecystoduodenocolic fistula and gallstone ileus. Acta Gastroenterol Belg 1986, 49, 624-627.

61. Grecho, U292 INSERM, ARC, GREPA. Evaluation de deux produits homeopatiques sur la reprise du transit après chirurgie digestive. Un essai controlé multicentrique. Presse med 1989, 18, 59-62.

62. Stewart RM, Page CP, Brender J, Schwesinger W, Eisenhut D. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction. Am J Surg 1987, 154, 643-647.

63. Sykes PA, Schofield PF. Early postoperative small bowel obstruction. 1974, 61, 594-600.

64. Walsh HPJ, Schofield PF. Is laparotomy for small bowel obstruction justified in patients with previously treated malignancy ? Br J Surg 1984, 71, 933-935.

65. Kramer P, Wittenberg J. Colonic gas distribution in toxic megacolon. Gastroenterology 1981, 80, 433-437.

66. Grieco MB, Bordan DL, Geiss AC, Beil AR. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. Am Surg 1980,191, 75-79.

67. Krebs HB, Goplerud DR. Mechanical intestinal obstruction in patients with gynecologic diseases: a review of 368 patients. Am J Obst Gynecol 1987, 167, 577-583.

68. Marfuggi RA, Greenspan M. Reliable intraoperative prediction of intestinal viability using a fluorescent indicator. Surg Gynecol Obstet 1981, 152, 33-35.

69. Bulkey GB, Zuidema GD, O'Mara CS, Klacsmann PG, Horn SD. Intraoperative determination of intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared to standard clinical judgement. Ann Surg 1981, 193, 628-637.

70. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. Br J Surg 1982, 69, 241-243.

71. Silva PD, Cogbill TH. Laparoscopic treatment of recurrent small bowel obstruction. Wis Med J 1991, 904, 169-170.

II

ESOFAGUL

ANATOMIA ESOFAGULUI

Anca Trifan, Carol Stanciu

Anatomie macroscopică

Esofagul este un conduct musculo-membranos, colabat în repaus, închis la ambele capete prin contracția tonică a două unități predominant funcționale denumite sfincter superior, respectiv inferior. Esofagul se întinde de la nivelul joncțiunii faringo-esofagiene, situată la nivelul spațiului intervertebral C5-C6 (de unde capătă un traiect aproape rectiliniu în mediastinul posterior), până la nivelul joncțiunii esogastrice (la nivelul vertebrei T11) (1-4). Lungimea esofagului este cuprinsă între 18-26 cm, cu diametrul transversal de 3 cm și cel antero-posterior de 2 cm, în condiții de distensie maximă.

În mod tradițional, esofagul este divizat în trei regiuni: *cervical, toracic și abdominal* (fig. 1).

Esofagul cervical se întinde pe 4-5 cm, de la nivelul joncțiunii faringo-esofagiene la marginea superioară a manubriului sternal; pe această porțiune este învecinat anterior cu traheea, posterior cu coloana vertebrală, lateral carotidele și glanda tiroidă. Esofagul toracic își urmează cursul posterior de trahee și apoi de crosa aortei (la nivelul vertebrei T4) și posterior de bifurcarea traheei și ramul stâng bronșic. La nivelul vertebrei T10 esofagul traversează hiatusul diafragmatic și pătrunde în porțiunea cardială a stomacului în unghi ascuțit. Ultima porțiune a esofagului, subdiafragmatică, esofagul abdominal este scurt de aproximativ 0,5-2,5 cm; este învecinat la stânga cu fornixul gastric, anterior cu lobul stâng hepatic, la dreapta cu lobul caudat, iar posterior cu diafragmul crural și aorta.

Hiatusul diafragmatic este delimitat de diafragmul crural și ligamentul arcuat când este prezent. Cruralul se inserează pe primele patru vertebre lombare, discurile intervetebrale și ligamentul longitudinal anterior.

La nivelul diafragmului, esofagul este înconjurat de fibrele elastice și de colagen ale membranei frenoesofagiene. Această membrană se extinde de la nivelul marginii hiatusului până la circumferința esofagului pe care se inserează deasupra și dedesubtul diafragmului. Această fixare a

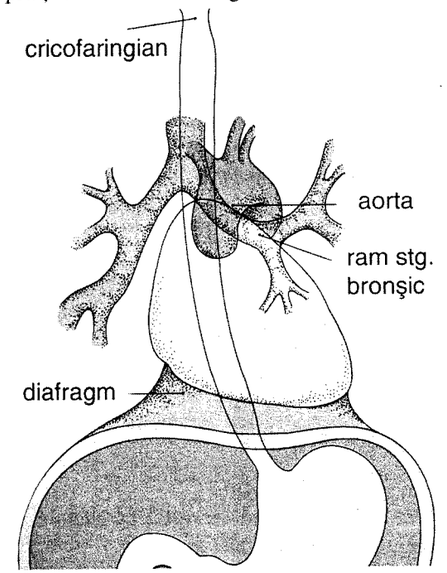


Fig. 1. Reprezentarea schematică a traiectului esofagului în torace și a rapoartelor cu organele vecine.

esofagului de diafragm este din ce în ce mai laxă odată cu înaintarea în vârstă, deoarece între fibrele elastice și colagene se interpune țesut gras (5-8). Această membrană dispare la bolnavii cu hernie hiatală veche.

Din punctul de vedere al clinicianului important de reținut este fixarea esofagului doar la capetele sale, care îl fac ușor de împins pe parcursul traiectului său, și raporturile intime ale esofagului cu coloana vertebrală, glanda tiroidă, cordul, bronșia stângă; orice modificare a vecinilor esofagului (osteofite, mărirea de volum a tiroidei, tumori bronșice, dilatarea cavităților cordului) își va pune amprenta pe traiectul, lumenul și funcția acestuia.

Vascularizația esofagului

Irigația arterială a esofagului are un caracter segmentar: esofagul cervical este vascularizat în principal de ramuri din artera tiroidiană inferioară și suplimentat uneori de ramuri din carotidă, subclavie, vertebrală, artera faringiană; esofagul toracic este irigat de ramuri din aortă, intercostala dreaptă, artere bronșice; esofagul abdominal primește sângele arterial prin gastrica stângă, frenica inferioară stângă și splenică. Sângele este distribuit printr-o bogată rețea vasculară submucoasă. Caracterul segmentar al vascularizației trebuie avut în vedere, în cazul rezecțiilor existând pericolul devascularizației (8,9).

Drenajul venos al esofagului se face din canalele intraepiteliale în plexul venos superficial subepitelial, apoi în venele submucoase intrinseci. Venele perforante conectează venele intrinseci cu venele seroasei. Plexul submucos de la nivelul joncțiunii gastroesofagiene comunică cu cel al stomacului. În cele din urmă, sângele venos de la nivelul esofagului se varsă în funcție de segment: în porțiunea superioară în vena cavă, în treimea medie în vena azygos, iar în porțiunea inferioară în sistemul port, prin venele gastrice. Între cele trei sisteme de drenaj venos există anastomoze care permit preluarea și a unui alt segment în caz de blocaj; cel mai clasic exemplu pentru deversarea sângelui venos este reprezentat de varicele esofagiene care apar în hipertensiunea portală (10).

Dilatații variceale la nivelul esofagului cervical *(downnhill)* se pot observa în obstrucții ale cavei superioare sau anomalii ale sistemului venos cervical.

Inervația esofagului

Nervul vag asigură inervația parasimpatică a esofagului. În porțiunea cervicală fibrele parasimpatice sunt aduse de nervul laringeal recurent, ramură a vagului. Vagul drept și stâng, împreună cu fibrele simpatice care provin din ganglionii simpatici cervicali, nervul splahnic, plexul aortic toracic și ganglionul celiac, formează plexul esofagian submucos (11). Sub nivelul diafragmului trunchiul vagal anterior (stâng) se divide în ramuri gastrice anterioare și ramuri hepatice, iar trunchiul posterior (drept) se divide în ramuri posterioare gastrice și ramuri celiace (12).

Drenajul limfatic

O rețea limfatică densă este descrisă la nivelul mucoasei și submucoasei esofagiene cu traiect predominant longitudinal după care penetrează peretele muscular și se drenează în ganglionii limfatici adventiceali. Esofagul cervical este drenat limfatic în ganglionii cervicali profunzi; în porțiunile distale esofagul este drenat limfatic de lanțurile ganglionare adiacente. Ganglionii jugular intern, mediastinali posteriori, pericardiali drenează segmentele esofagiene adiacente. Drenajul limfatic nu are caracter segmentar, existând numeroase conexiuni între diferite grupe ganglionare, motiv care face ca diseminarea limfatică a unui cancer esofagian să fie extensivă.

Histologie

Esofagul este constituit, în principiu, din aceleași straturi ca orice alt segment al tubului digestiv: *mucoasa, submucoasa, stratul muscular și adventicea*. Esofagul are însă câteva particularități.

Mucoasa esofagiană este formată din interior spre exterior din stratul epitelial, lamina proprie și musculara mucoasei (13,14). Epiteliul mucoasei esofagiene este de tip pavimentos stratificat, fără cheratinizare de la extremitatea superioară până la joncțiunea gastroesofagiană, unde este înlocuit de epiteliu cilindric; epiteliul pavimentos este format dintr-un strat profund bazal, un strat intermediar și unul superficial. Stratul bazal este neregulat din cauza prelungirilor laminei proprii, numite *dermal papillae*. Celulele stratului bazal sunt bazofile, cilindrice, având capacitatea de a se divide și înlocui celulele din straturile superficiale. Limfocite T și celule Langerhans se identifică în epiteliul pavimentos, limfocite B și T în lamina proprie și melanocite și celule argentafile în stratul bazal. În mod normal nu se observă polimorfonucleare. La extremitatea proximală și distală a esofagului se recunosc glande producătoare de mucus ale căror ducte se varsă la suprafața epiteliului (14,15).

Celulele pavimentoase conțin glicogen, care permite efectuarea de colorații vitale ale acestora cu soluție Lugol și diferențierea de epiteliul cilindric.

Limita dintre cele două tipuri de epiteliu are un aspect ondulat, numindu-se linia Z sau *linia serata*. Dacă lumenul esofagului se destinde complet, linia Z devine aproape circulară. Localizarea liniei Z este foarte importantă pentru endoscopist, descrierea exactă fiind necesară pentru definirea esofagului Barrett. Mucoasa esofagiană de tip pavimentos are pentru endoscopist un aspect roz-albicios-gri, iar mucoasa de tip cilindric este roz-somon, având un colorit mult mai intens decât cea precedentă; delimitarea celor două tipuri de mucoasă se face abrupt și este, în majoritatea cazurilor, ușor de recunoscut. Poziția normală a liniei Z este destul de greu de definit; se acceptă că ea trebuie să fie situată la mai puțin de 2 cm de extremitatea proximală a pliurilor gastrice. De obicei linia Z este situată sub sau la nivelul hiatusului diafragmatic (8).

Submucoasa esofagiană este delimitată de mucoasă prin musculara mucoasei și este constituită din țesut conjunctiv cu conținut în fibre elastice, plexul vascular și plexul nervos, glande secretoare de mucus, limfocite grupate în foliculi limfatici.

Stratul muscular al esofagului este format dintr-o pătură internă circulară și una externă longitudinală; în ceea ce privește tipul de musculatură, acesta este striat pe prima treime a lungimii sale, neted la nivelul ultimei sale treimi și există o zonă de tranziție care cuprinde atât musculatură striată, cât și netedă, în treimea medie.

Sfincterul care închide esofagul proximal, numit sfincter esofagian superior, este format din musculatură striată ce aparține de fapt în mai mare măsură faringelui: mușchiul cricofaringian care primește suport din partea câtorva fibre din constrictorul faringian inferior și din musculatura esofagului superior. Mușchiul cricofaringian, partea esențială a sfincterului superior, este format dintr-o porțiune oblică și una orizontală (fig. 2). Porțiunea oblică este inserată pe marginile laterale ale cartilajului cricoid de unde se îndreaptă posterior, unindu-se la nivelul rafeului median în contact cu tirofaringianul. Porțiunea orizontală se inserează pe marginile laminei cricoidului, sub inserția celei oblice, formând o chingă continuă la nivel posterior. Între cele două porțiuni ale cricofaringianului se delimitează o zonă de minimă rezistență – triunghiul sau dehiscența lui Killian – zonă responsabilă de formarea diverticulului lui Zenker (3,4).

Spre deosebire de sfincterul esofagian superior, al cărui substrat muscular este bine exprimat, sfincterul esofagian inferior este mai mult o structură funcțională, a cărei identitate anatomică a fost mult timp controversată; Liebermann-Meffert (16) a descris la nivelul extremității distale a stratului muscular intern circular o îngroșare a fibrelor și o orientare eliptică a acestora, care ar corespunde cu sfincterul.

Între cele două pături musculare se află plexul mienteric Auerbach.

Adventicea are doar o pătură internă formată din țesut conjunctiv, plex nervos, vase și fibre elastice. Absența unui strat extern favorizează diseminarea rapidă în vecinătate a cancerului esofagian și face dificile intervențiile chirurgicale pe esofag.

Microscopia electronică

Utilizând microscopia electronică se observă celulele bazale cu formă cuboidală, cu nuclei situați central. Citoplasma conține mitocondrii, aparat Golgi, ribozomi, lizozomi și un reticul endoplasmatic de mici dimensiuni (17,18). Celulele bazale nu conțin glicogen. Pe măsură ce aceste celule se maturizează și părăsesc stratul bazal, ocupând straturi mai superficiale, se măresc ca dimensiuni și se aplatizează, formând stratul intermediar. De la acest nivel, încep să conțină glicogen și, în afară de organitele intracelulare specifice stratului bazal, conțin niște granule ce par a avea un rol în coeziunea celulară. Prezența glicogenului este răspunzătoare de culoarea brun-negricioasă obținută cu Lugol în timpul cromoendoscopiei. Pe măsură ce se apropie de suprafață, celulele devin tot mai aplatizate și se orientează paralel, formând stratul superficial. În interiorul acestor celule poate fi observat un material mucos neutru sau acid și niște microplici în care se acumulează substanțe cu posibil rol protector (19-24).

Microscopia electronică identifică plexul submucos ca o rețea neregulată la nivelul suprafeței interne a musculare externe. Plexul mienteric este mai bogat în fibre și ganglioni în esofagul distal. În regiunea distală, la nivelul sfincterului inferior se observă numeroase terminații nervoase cu aspect de varicozități în contact intim cu fibre musculare netede specializate – celulele Cajal – care par a avea rol în inițierea și coordonarea contracției.

Bibliografie

1. Gray SW, Skandalakis JE. The esophagus. In: Gray SW ed. *Embryology for surgeons*. Philadelphia: WB Saunders 1972; 63-66.

2. Meyer GW, Austin RM, Brady CE et al. Muscle anatomy of the human esophagus. J Clin Gastroenterol 1986; 8: 131-132.

3. Harrington SW. Esophageal hiatal diaphragmatic hernia. Surg Gynecol Obstet 1955; 100: 277-279.

4. Hayward J. The lower end of the oesophagus. Thorax 1961;16: 36-38.

5. Listerud MB, Harkins HN. Anatomy of the esophageal hiatus. Anatomic studies on two hundred four fresh cadavers. Arch Surg 1958; 76: 835.

6. Collis JL, Kelly TD, Wiley AM. Anatomy of the crura of the diaphragm and the surgery of hiatus hernia. Thorax 1954; 9: 175-179.

7. Peters PM. Closure mechanisms at the cardia with special reference to diaphragmatic oesophageal elastic ligament. Thorax 1955; 10: 27-29.

8. Bombeck CT, Dillard DH, Nyhus LM. Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and role of phrenoesophageal ligament. Autopsy study of sphincter mechanism. Ann Surg 1966; 164: 643-644.

9. Kitano S, Terblanche J, Kahn D et al. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. Br J Surg 1986; 73: 525-527.

10. Vianna A, Hayes PC, Moscosa G et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. Gastroenterology 1987; 93: 876-879.

11. Peden JK, Schneider CF, Bickel RD. Anatomic relations of the vagus nerves to the esophagus. Am J Surg 1950; 80: 32-34.

12. Chamberlin JA, Winship T. Anatomic variations of the vagus nerves. Their significance in vagus neurectomy. Surgery 1947; 22: 1.

13. Geboes K, Desmet V. Histology of the esophagus. Front Gastrointest Res 1978; 3: 1.

14. Geboes K, De Wolf Peeters C, Rutgeerts P, et al. Lymphocytes and Langerhans cells in the human oesophageal epithelium. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1983; 401: 45-47.

15. Tateishi R, Taniguchi H, Wada A et al. Argyrophil cells and melanocytes in esophageal mucosa. Arch Pathol 1974; 98: 87-90.

16. Lieberman-Meffert D, Algower M, Schmid P et al. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 1979; 76: 31-33.

17. Desmet VJ, Tytgat GN. Histology and electron microscopy of the esophagus. In: Von Trappen G, Hellemans J, eds. *Diseases of the esophagus.* New York: Springer-Verlag, 1974: 24-27.

18. Al Yassin TM, Tones PG. Fine structure of squamous epithelium and submucosal glands of human esophagus. J Anat 1977; 123: 705-707.

19. Hopwood D, Logan KR, Bouchier IAD. The electron microscopy of normal human oesophageal epithelium. Virchows Arch B Cell Pathol 1978; 26: 345-348.

20. Logan KR, Hopwood D, Milne G. Ultrastructural demonstration of cell coat on the cell surfaces of normal esophageal epithelium. Histochem J 1977; 9: 495-496.

21. Hopwood D, Logan KR, Milne G. Mucosubstances in the normal human oesophageal epithelium. Histochemistry 1977; 54: 67-68.

22. Hopwood D, Logan KR, Coghill G et al. Histochemical studies of mucosubstances and lipids in normal human oesophageal epithelium. Histochem J 1977; 9: 153-154.

23. Geboes K, Mebis J, Desmet V. The esophagus: normal ultrastructure and pathologic patterns. In: Motta PM, Fujita H, Correr S eds. *Ultrastructure of the digestive tract. Boston:* Martinus Nijhoff, 1988:17-19.

24. Faussone-Pellegrini MS, Cortesini C, Romagnoli P. Ultrastructural features and localization of the interstitial cells of Cajal in the smooth muscle coat of the human esophagus. J Submicrosc Cytol Pathol 1985; 17: 187-189.

FIZIOLOGIA ESOFAGULUI

Anca Trifan, Carol Stanciu

Deglutiția este principalul act fiziologic care integrează activitatea esofagiană (1-3). Funcția majoră a esofagului este de a asigura transportul strict anterograd al alimentelor în timpul deglutiției. Între deglutiții esofagul nu este pasiv, ci dimpotrivă, servește prin sfincterele sale menținerii direcției anterograde a alimentelor; opunându-se refluxului, eventual înlăturându-l, esofagul și sfincterele sale sunt implicate și în producerea unor mișcări retrograde, ca eructația și vărsătura (3,4).

Pasajul lichidelor și solidelor prin esofag în stomac este rezultatul unei serii de evenimente strict și complex coordonate. Alimentele ingerate sunt transferate din orofaringe (5-9) în esofagul proximal printr-o contracție voluntară a musculaturii faringelui, care se sincronizează perfect cu relaxarea sfincterului esofagian superior (SES). Apoi, acestea sunt transportate prin contracția peristaltică a corpului esofagului după care, prin relaxarea sfincterului esofagian inferior (SEI), pătrund în stomac. SEI este contractat între deglutiții pentru a preveni refluarea conținutului gastric în esofag. În cazul pătrunderii conținutului gastric în esofag, se inițiază reflex peristaltica secundară care îl va propulsa înapoi în stomac.

Din punct de vedere funcțional, esofagul poate fi împărțit în trei zone: SES, corpul esofagian și SEI.

Inițierea deglutiției este voluntară, dar continuarea ei este involuntară, aflându-se sub controlul centrului deglutiției din bulb (6-10). Odată declanșat actul deglutiției, nu mai poate fi oprit (cel puțin nu în toate componentele sale). În timpul deglutiției, pentru o perioadă foarte scurtă presiunea din oro-faringe scade, după care crește brusc la apariția undei peristaltice care se propagă spre esofag.

Sfincterul esofagian superior (SES)

Închide extremitatea esofagului superior între deglutiții prin contracția sa tonică de repaus datorată inervației permanente excitatorii (pe traseul manometric se observă presiunea tonică a SES de aproximativ 50-100 mm Hg) (11-14). Presiunea SES este distribuită asimetric, având un maxim în direcție antero-posterioară, explicată prin inserția mușchiului cricofaringian, componentul major al sfincterului, și la nivelul porțiunii superioare a sfincterului (15-17). În timpul deglutiției se produce relaxarea SES datorată stopării inervației excitatorii a cricofaringianului și mușchiului faringian inferior, care se traduce pe traseul manometric prin prăbușirea presiunii la zero (fig. 1).

Pentru deschiderea sfincterului sunt necesare două elemente:

- tracțiunea antero-superioară a sfincterului de către ascensiunea laringelui (pe traseul manometric acest moment este observabil prin scăderea presiunii la valori negative);
- presiunea exercitată de bolus – presiunea intrabolus (pe traseul manometric se observă un vârf de presiune a sfincterului pe fondul presiunii negative) (18-23). Relaxarea sfincterului durează 0,5-1 sec (24-26) și este urmată de închiderea acestuia printr-o contracție postrelaxare care inițiază peristaltica esofagiană. Relaxarea SES precedă

contracţia faringiană, pierderea acestei sincronizări putând determina tulburări de deglutiţie (27-29).

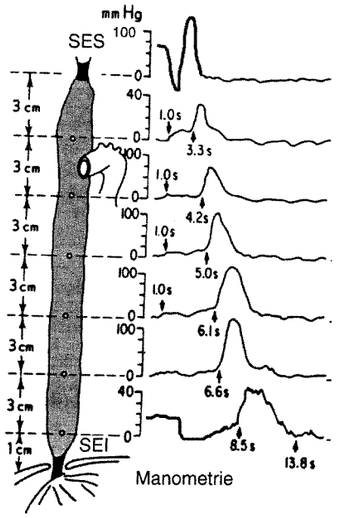


Fig 1. Reprezentare grafică a activităţii motorii normale a esofagului şi sfincterelor sale în repaus şi ca răspuns la deglutiţie: SES prezintă o presiune de repaus de 60-100 mmHg şi se relaxează până la presiune zero sau chiar negativă; corpul esofagian este lipsit de tonus la repaus şi se contractă secvenţial (peristaltic), ca răspuns la deglutiţie; SEI are o presiune de repaus de cca 25-40 mmHg şi se relaxează până la valoarea presiunii intragastrice, ca răspuns la deglutiţie.

Corpul esofagian

Este colabat, lipsit de tonus în repaus (30,31). În timpul deglutiţiei, apare peristaltica primară; unda peristaltică (contracţia musculaturii circulare) iniţiată în faringe se propagă de-a lungul corpului esofagian cu o velocitate medie de 3 cm/sec în regiunea proximală şi 5 cm/sec distal (32-34) (fig. 1). Durata şi amplitudinea undelor peristaltice cresc spre regiunea distală a esofagului. Substratul undelor peristaltice este diferit în regiunea proximală striată şi cea distală netedă: în zona striată, peristaltica se datorează activării secvenţiale a nervilor extrinseci, iar în zona netedă este rezultatul unei inhibiţii iniţiale mediate central, urmate de o contracţie *rebound*. Perioada de latenţă creşte progresiv în regiunea distală a esofagului, această alungire progresivă fiind substratul secvenţialităţii contracţiei peristaltice în regiunea netedă (35-37).

Un fenomen propriu musculaturii netede esofagiene este aşa-numita inhibiţie deglutitivă: o a doua deglutiţie care survine la mai puţin de 8 sec de prima denaturează peristaltica declanşată de aceasta, oprind-o sau diminuând-o. Acest fenomen se explică prin stimularea inervaţiei inhibitorii şi apare în timpul ingestiei de lichide sau stimulării faringiene (38-40).

Peristaltica secundară este o altă proprietate a corpului esofagian şi constă în declanşarea de către un stimul din interiorul esofagului (reflux gastroesofagian, bolus alimentar blocat în esofag, umflarea unui balonaş) şi nu de o deglutiţie a unei secvenţe peristaltice cu originea imediat deasupra sau la nivelul stimulului (41).

Contracţiile esofagiene terţiare sunt contracţii aperistaltice, dezordonate, care apar în afara unui stimul central sau deglutiţiei.

Peristaltica în regiunea musculaturii striate

Motoneuronii somatici din centrul bulbar al deglutiţiei sunt excitaţi secvenţial şi determină contracţia cranio-caudală a musculaturii striate esofagiene prin descărcarea de acetilcolină la nivelul plăcii motorii. Fibrele nervoase aferente stimulate de schimbări ale temperaturii, consistenţei, mărimii bolusului pot modifica viteza şi amplitudinea peristalticii (40-42). De asemenea, stimularea acestora poate determina iniţierea peristalticii secundare.

Peristaltica în regiunea musculaturii netede

Este explicată prin două tipuri de teorii. Una o aseamănă celei din regiunea striată, considerând că stimularea secvenţială a neuronilor centrali determină o contracţie secvenţială a musculaturii netede, iar cealaltă o explică printr-un mecanism intrinsec (5-43). Musculatura netedă esofagiană este stimulată de două tipuri de fibre vagale: cu latenţă scurtă şi cu latenţă lungă. Fibrele cu latenţă scurtă sunt stimulate imediat, la cca 1 sec după declanşarea deglutiţiei, determinând o inhibiţie a esofagului neted, vizibilă însă numai la nivelul SEI, care are un tonus măsurabil la repaus (corpul esofagian este flacid la repaus, deci o undă inhibitorie este dificil de măsurat sau evidenţiat în mod direct) (5,44,45). La 5 sec după, sunt activate în mod secvenţial fibrele stimulatorii, care eliberează mediatori excitatorii responsabili pentru apariţia peristalticii. Un mecanism central pare a dubla mecanismul periferic al peristalticii. În plus, s-a demonstrat că musculatura esofagiană are un mecanism intrinsec de apariţie a peristalticii, aceasta apărând *in vitro* pe specimene izolate şi fiind explicată prin perioade de latenţă prelungite progresiv în direcţie oro-caudală şi rezultând dintr-o contracţie postinhibiţie (37,44).

Sfincterul esofagian inferior

Este contractat tonic în repaus, realizând o zonă de înaltă presiune care se opune refluxului conţinutului gastric în zona de joasă presiune esofagiană (5,37,45-64). Tonusul sfincterian este în mare parte o proprietate intrinsecă a zonei, fiind parţial influenţat de inervaţie (45,55); drogurile care antagonizează funcţia neurală, ca tetrodotoxina, nu abolesc tonusul (61). Antagoniştii colinergici, ca atropina, scad cu 20-30% presiunea SEI, demonstrând un control vagal parţial. SEI se întinde ca zonă de înaltă presiune pe cca 4 cm, având o zonă de maximă presiune pe 2 cm la nivelul punctului de inversiune respiratorie, care este un marker de trecere de la zona intraabdominală la cea intratoracică. Presiunea SEI este asimetrică, având un maxim în direcţie antero-posterioară. La presiunea sfincteriană pare a contribui într-o oarecare măsură şi diafragmul crural, care formează un fel de sfincter extrinsec. Ligamentul frenoesofagian, care formează un manşon în jurul sfincterului, favorizează alunecarea acestuia prin hiatusul diafragmatic în timpul peristalticii, neavând un rol fundamental în generarea zonei de înaltă presiune.

Presiunea de repaus a SEI este influenţată de numeroşi factori, ca alimente, medicamente, somn, de faza II şi III a complexului motor migrator.

SEI răspunde prompt la deglutiţie prin relaxare, tradusă pe traseul manometric prin căderea presiunii la cea intragastrică, permiţând trecerea alimentelor în stomac (fig. 1). Relaxarea SEI apare înainte de ajungerea undei peristaltice la nivelul său, rămânând relaxat până ce aceasta îl închide prin contracţia postrelaxare.

O particularitate a SEI care pare a avea implicaţii în producerea refluxului gastroesofagian este reprezentată de aşa-numitele relaxări tranzitorii ale SEI, care le mimează foarte bine pe cele din timpul deglutiţiei, fiind însă mai lungi, neînsoţite de peristaltică şi fără relaţie cu deglutiţia. Mecanismul de apariţie este mult discutat, în declanşarea lor fiind implicaţi atât stimuli gastrici, cât şi faringieni (36).

Relaxarea deglutitivă şi probabil şi cea tranzitorie a SEI este mediată prin eliberarea de către fibrele postganglionare a VIP sau NO sau ambele; NO pare a fi principalul mediator inhibitor al esofagului (52-64).

Rolul herniei hiatale în modificarea funcţiei de sfincter al SEI este mult discutat; dislocarea SEI deasupra diafragmului crural face ca, uneori, în caz de hernie hiatală, să se identifice două zone de înaltă presiune, una la nivelul SEI şi una la nivelul diafragmului (49).

SEI se relaxează la stimuli supradiacenţi, ca umflarea unui balon în corpul esofagian, mimând relaxarea deglutitivă.

Bibliografie

1. Logemann JA. Swallowing physiology and pathophysiology. Otolaryngol Clin North Am 1988; 216: 13-18.

2. McConnel FMS. Analysis of pressure generation and bolus transit during pharyngeal swallowing. Laryngoscope 1988; 98: 71-77.

3 Lumsden K, Holden WS. The act of vomiting in man. Gut 1969; 10: 173-176.

4. Atkinson M, Kramer P, Wyman SM et al. The dynamics of swallowing. I. Normal pharyngeal mechanisms. J Clin Invest 1957; 36: 581-583.

5. Ingelfinger FJ. Esophageal motility. Physiol Rev 1958; 38: 533-535.

6. Rossiter CD, Norman WP, Jain M et al. Control of lower esophageal sphincter pressure by two sites in dorsal motor nucleus of the vagus. Am J Physiol 1990; 259: G899-901.

7. Dua K, Shaker R, Ren J et al. Mechanism and timing of nasopharyngeal closure during swallowing and belching. Am J Physiol 1995; 268: G1037-1039.

8. Davenport HW. Physiology of the digestive tract. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1977.

9. Kern MK, Ren J, Arndorfer RC et al. Kinematic and dynamic characteristics of solid pellet movement during the pharyngeal phase of swallowing. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105: 716-719.

10. Asoh R, Goyal RK. Manometry and electromyography of the upper esophageal sphincter in the opossum. Gastroenterology 1978; 74: 514-518.

11. Pouderoux P, Kahrilas PJ. Deglutitive tongue force modulation by volition, volume and viscosity in humans. Gastroenterology 1995; 108: 1418-1421.

12. Shingai T, Shimada K. Reflex swallowing elicited by water and chemical substances applied in the oral cavity, pharynx, and larynx of the rabbit. Jpn J Physiol 1976; 26: 445-449.

13. Torvik A. Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitarius tract and adjacent structures. An experimental study in the rat. J Comp Neurol 1956; 106: 51-54.

14. Bosma JF. Deglutition: pharyngeal stage. Physiol Rev 1957; 37: 275-277.

15. Medda BK, Lang IM, Layman R et al. Characterization and quantification of a pharyngo-UES contractile reflex in cats. Am J Physiol 1994; 267: G972-975.

16. Donner MW, Bosma JF, Robertson DL. Anatomy and physiology of the pharynx. Gastrointest Radiol 1985; 10: 196-199.

17. Miller A. Deglutition. Physiol Rev 1982; 62: 129-132.

18. Dua KS, Ren J, Bardan E et al. Coordination of deglutitive glottal function and pharyngeal bolus transit during normal eating. Gastroenterology 1997; 112: 73-77.

19. Larson C. Neurophysiology of speech and swallowing. New York: Thieme-Stratton, 1985.

20. Kahrilas PJ. Anatomy, physiology and pathophysiology of dysphagia. Acta Otorhinolaryngol Belg 1994; 48: 97-99.

21. Kahrilas PJ, Logeman JA. Volume accomodation during swallowing. Dysphagia 1993; 8: 259-262.

22. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J et al. Oropharyngeal accomodation to swallow volume. Gastroenterology 1996; 111: 297-299.

23. Lang IM, Shaker R. An update on the physiology of the components of the upper esophageal sphincter. Dysphagia 1994; 9: 229-234.

24. Winans CS. The pharyngoesophageal closure mechanism: a manometric study. Gastroenterology 1972; 63: 768-770.

25. Welch RW, Luckman K, Ricks PM et al. Manometry of the normal upper esophageal sphincter and its alterations in laryngectomy. J Clin Invest 1979; 63: 1036-1039.

26. Gerhardt D, Hewett J, Moeschberger M et al. Human upper esophageal sphincter pressure profile. Am J Physiol 1980; 239: G49-52.

27. Dodds WJ, Hogan WJ, Lyden SB et al. Quantitation of pharyngeal motor function in normal human subjects. J Appl Physiol 1975; 39: 692-693.

28. Kahrilas PJ, Dent J, Dodds WJ et al. A method for continuous monitoring of upper esophageal sphincter pressure. Dig Dis Sci 1987; 32: 121-125.

29. Isberg A, Nilsson ME, Schiratzki H. The upper esophageal sphincter during normal deglutition: a simultaneous cineradiographic and manometric investigation. Acta Radiol 1985; 26: 563-568.

30. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J et al. Upper esophageal sphincter function during deglutition. Gastroenterology 1988; 95: 52-54.

31. Code CF, Schlegel JF. Motor action of the esophagus and its sphincters. In C. F. Code, ed. *Handbook of physiology, alimentary canal,* vol IV. Washington DC: American Physiological Society, 1968: 1821-1824.

32. Vantrappen G, Hellemans J. Studies on the normal deglutition complex. Am J Dig Dis 1967; 12: 255-257.

33. Biancani P, Zabinski M, Behar J. Pressure, tension, and force of closure of the human lower esophageal sphincter and esophagus. J Clin Invest 1975; 56: 476-479.

34. Fleshler B, Hendrix TR, Kramer P et al. The characteristics and similarity of primary and secondary peristalsis in the esophagus. J Clin Invest 1959; 38: 110-116.

35. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR et al. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. Gastroenterology 1983; 85: 607-609.

36. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Engl J Med 1982; 307: 1547-1548.

37. Janssens J, DeWever I, Vantrappen G et al. Peristalsis in smooth muscle esophagus after transection and bolus deviation. Gastroenterology 1976; 71: 1004-1009.

38. Janssens JP, Valembois P, Hellemans J et al. Studies on the necessity of a bolus for the progression of secondary peristalsis in the canine esophagus. Gastroenterology 1974; 67: 245-249.

39. Janssens J, Valembois P, Vantrappen G et al. Is the primary peristaltic contraction of the canine esophagus bolus-dependent ? Gastroenterology 1973; 65: 750-754.

40. Jordan PH, Longhi EH. Relationship between size of bolus and the act of swallowing on esophageal peristalsis in dogs. Proc Soc Exp Biol Med 1971; 137: 868-870.

41. DeCarle DJ, Szabo AC, Christensen J. Temperature dependence of responses of esophageal smooth muscle to electrical field stimulation. Am J Physiol 1977; 232: E432.

42. Gidda JS. Control of esophageal peristalsis. Viewpoints Dig Dis 1985; 17: 13.

43. Sugarbaker DJ, Rattan S, Goyal RK. Swallowing induces sequential activation of esophageal longitudinal smooth muscle. Am J Physiol 1984; 247: G515-518.

44. Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and non-cholinergic nerves. Proc Natl Acad Sci U S A 1984; 81: 3595-3598.

45. Sarna SK, Daniel EE, Waterfall WE. Myogenic and neural control systems for esophageal motility. Gastroenterology 1977; 73: 1345-1348.

46. Welch RW, Gray JE. Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. Gastroenterology 1982; 83: 590-591.

48. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. J Clin Invest 1988; 81: 1182-1185.

49. DeMeester TR, Lafontaine E, Joelsson BE et al. Relationship of a hiatal hernia to the function of the body of the esophagus and the gastroesophageal junction. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 547-549.

50. Dent J, Dodds WJ, Sekiguchi T et al. Interdigestive phasic contractions of the human lower esophageal sphincter. Gastroenterology 1983; 84: 453-457.

51. Jennewein HM, Hummelt H, Meyer U et al. The effect of vagotomy on the resting pressure and reactivity of the lower esophageal sphincter (LES) in man and dog. Herentals, Belgium: Typoff, 1976; 186-189.

52. DiMarino AJ, Cohen S. The adrenergic control of lower esophageal sphincter function: an experimental model of denervation supersensitivity. J Clin Invest 1973; 52: 2264.

53. Goyal RK, Rattan S. Nature of the vagal inhibitory innervation of the lower esophageal sphincter. J Clin Invest 1975; 55: 1119-1123.

54. Szewczak SM, Behar J, Billett G et al. VIP-induced alterations in cAMP and inositol phosphates in the lower esophageal sphincter. Am J Physiol 1990; 259: G239.

55. Boulant J, Fioramonti J, Dapoigny M et al. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs. Gastroenterology 1994; 107: 1059-1063.

56. Ledeboer M, Masclee AA, Batstra MR et al. Effect of cholecystokinin on lower oesophageal sphincter pressure and transient lower oesophageal sphincter relaxations in humans. Gut 1995; 36: 39-44.

57. Mittal RK, Holloway R, Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. Gastroenterology 1995; 109: 1547-1555.

58. Goyal RK, Rattan S. Mechanism of the lower esophageal sphincter relaxation. Action of prostaglandin E1 and theophylline. J Clin Invest 1973; 55: 337-339.

59. Zelcer E, Weisbrodt NW. Electrical and mechanical activity in the lower esophageal sphincter of the cat. Am J Physiol 1984; 246: G243-245.

60. Schulze-Delrieu K, Percy WH, Ren J et al. Evidence for inhibition of opossum LES through intrinsic gastric nerves. Am J Physiol 1989; 256: G198-201.

61. Paterson WG, Rattan S, Goyal RK. Lower esophageal sphincter responses to balloon inflation, deflation, and obstruction of the esophageal body. Gastroenterology 1986; 90: 1579-1581.

62. Gershon MD. Effects of tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations. Br J Pharmacol Chemother 1967; 29: 259-263.

63. DeMan JG, Pelkmans PA, Boeckxstaens GE et al. The role of nitric oxide in inhibitory nonadrenergic noncholinergic neurotransmission in the canine lower esophageal sphincter. Br J Pharmacol 1991; 103: 1092-1094.

64. Kortezova N, Velkova V, Mizhorkova Z et al. Participation of nitric oxide in the nicotine-induced relaxation of the cat lower esophageal sphincter. J Auton Nerv Syst 1994; 50.

EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGIENE

Vasile Drug

Gastroenterologia a căpătat un avânt deosebit, evoluând ca specialitate de sine stătătoare, odată cu dezvoltarea paletei tehnicilor de explorare digestivă, unele având și potențial terapeutic. Primul loc în rândul acestora aparține, bineînțeles, endoscopiei digestive, iar esofagul a fost și a rămas prima „fereastră" accesibilă investigației. Importanța acestor explorări s-a modificat în timp și evoluează în prezent deosebit de dinamic, capitolul de față surprinzând doar un moment (din păcate deja trecut) în revoluția tehnologico-medicală. Ordinea prezentării se dorește o oglindă a impactului diagnostic al acestor investigații.

Endoscopia digestivă superioară

Endoscopia digestivă superioară (EDS) reprezintă investigația indispensabilă, de multe ori obligatorie, pentru un diagnostic precis al afecțiunilor esofagiene. Această investigație a făcut progrese deosebite, trecându-se de la utilizarea endoscoapelor rigide la cele cu fibră optică, iar acum la videoendoscoape. Utilizarea endoscopiei permite, pe de o parte, un diagnostic macroscopic, completat cu date histologice prin prelevarea de biopsii și, pe de altă parte, efectuarea de manevre terapeutice (de exemplu: ligaturi, sclerozări de varice esofagiene sau protezări esofagiene).

Considerații tehnice

Videoendoscopia, introdusă la mijlocul anilor '80, este modalitatea endoscopică modernă de explorare a esofagului, având o extindere aproape universală (în contextul unei finanțări normale). Capătul distal al videoendoscopului este prevăzut cu un senzor video, miniaturizat, de aproximativ 3 mm diametru (*video-chip, charge-couple device*), iar corpul endoscopului nu mai conține fibre optice, ci fibre electrice ce transmit semnalul electric emis de senzorul video. Există două tipuri de video-procesoare, în funcție de modalitatea de obținere a imaginii color:

- sistemul RGB *(Red, Green, Blue)* care emite alternativ lumină în cele trei culori fundamentale (roșu, verde și albastru), reconstrucția imaginii efectuîndu-se ulterior;
- sistemul ce folosește un video senzor color *(color chip)*. Rezoluția imaginii în acest sistem este cuprinsă între 30.000 și 100.000 de pixeli. Videoendoscoapele, similar cu fibroendoscoapele, prezintă la extremitatea proximală manete de control: sus-jos și dreapta-stânga, permițând dirijarea endoscopului în direcția dorită, precum și alte comenzi: butoanele aer-apă, comenzi pentru controlul procesării imaginii video și orificiul canalului de biopsie/aspirație.

Videoendoscoapele prezintă multiple avantaje în comparație cu fibroendoscoapele, ceea ce a determinat de fapt și larga lor răspândire. Aceste avantaje sunt:

- procesare digitală a imaginii, incluzând analiza cantitativă a culorii, mărirea contrastului între structuri adiacente, magnificarea *(zoom),* existând și posibilitatea estimării fluxului sangvin al mucoasei;
- utilizarea la distanță a endoscopului, de către operator, permite o manevrabilitate

crescută și evitarea contaminării cu lichide biologice (sânge);
- utilitate crescută în învățarea tehnicilor endoscopice;
- permite mai bine o muncă în echipă cu asistenții de endoscopie, ei putând urmări desfășurarea procedurii;
- există posibilitatea stocării, arhivării și transmiterii la distanță a imaginilor endoscopice. (1)

Fibroendoscopia, mai accesibilă financiar, are ca principiu tehnic de bază transmiterea luminii și implicit a imaginii lumenului digestiv, prin fibre de sticlă (în număr cuprins între: 10.000 și 40.000) cu diametru între 6 la 12 microni. Există posibilitatea montării unei camere video, miniaturizate, la ocularul fibroscopului, permițându-se astfel urmărirea pe monitor și, dacă este cazul, înregistrarea imaginilor obținute. Calitatea imaginii de pe monitorul video este însă inferioară celei obținute de videoendoscoape. De asemenea, există posibilitatea urmăririi simultane de către un asistent, printr-un ocular accesor, a procedurilor endoscopice, însă intensitatea luminoasă este oarecum diminuată în acest caz. Manevrarea fibroscopului este relativ similară cu cea a videoendoscopului (2).

Pregătirea bolnavilor – explorarea endoscopică se poate face ambulator sau la bolnavi spitalizați, după o perioadă de post de minim 6 ore, utilizând o anestezie locală faringiană cu xilină, extrem de rar, EDS necesitând o sedare-analgezie intravenosă (midazolam + pethidină).

Explorarea endoscopică a esofagului începe practic prin trecerea de sfincterul esofagian superior (reprezentat de mușchiul crico-faringian), situat aproximativ la 20 de cm de arcada dentară. După depășirea sfincterului esofagian superior și după o moderată insuflație se poate observa mucoasa roz-palidă a esofagului, corpul esofagului având un diametru de 1,5-2 cm. Lumenul esofagului este de obicei liber, iar pliurile longitudinale, vizibile inițial, dispar după insuflație. Concomitența unor eforturi de vărsătură face vizibilă apariția unor pliuri transversale. La 25-30 de cm de arcada dentară se poate observa impresiunea pulsatorie a aortei, iar imediat sub ea, relieful dat de bronhia principală stângă. Esofagul este delimitat de stomac prin sfincterul esofagian inferior (cardia), situat la 38-40 cm de arcada dentară, joncțiunea esogastrică fiind evidentă printr-o linie de tranziție (linia „Z" sau „ora serrata"). Această linie Z reprezintă delimitarea dintre mucoasa esofagiană de culoare roz-palid și mucoasa gastrică de culoare mai închisă, roșie *(pink-salmon)*. Mucoasă esofagiană poate prezenta imediat supracardial o vascularizație discretă, cu aspect de rețea. Deasupra cardiei se poate observa impresiunea diafragmului, poziția sa fiind importantă în stabilirea diagnosticului de hernie hiatală. Uneori, la bătrâni, mucoasa esofagiană prezintă mici noduli în submucoasă, ceea ce reprezintă de fapt depozite de glicogen (varietate numită glicogenoză) (3,4,5).

Indicații ale endoscopiei digestive în boli esofagiene

Endoscopia digestivă este o explorare deosebit de importantă, având utilitate practic în toate afecțiunile esofagiene. *Disfagia (inclusiv orodisfagia)* este una dintre indicațiile cele mai frecvente. Acest sindrom poate fi determinat cel mai frecvent de *leziuni esofagiene intrinseci*: stenoze benigne (postcaustice sau în cadrul bolii de reflux gastroesofagian), carcinom esofagian, inel Schatzki, corpi străini sau diverticuli esofagieni; *compresiuni extrinseci mediastinale* sau *tulburări de motilitate:* acalazie, sclerodermie, spasm difuz, esofagul „spărgător de nuci", de afecțiuni neuromusculare precum boala Parkinson, boala Wilson, *miastenia gravis,* distrofii neuromusculare, neuropatie vegetativă, amiloidoză etc. Prezența unui *pirozis persistent* este o altă indicație relativ frecventă de endoscopie. Pirozisul este simptomul cel mai specific pentru boala de reflux esofagian, fiind frecvent întâlnit și în populația generală, dar de cele mai multe ori este rapid ameliorat prin măsuri igienico-dietetice și tratament cu alcaline, prokinetice, medicație anti-H2 sau inhibitori de pompă de protoni. Dacă simptomatologia persistă sub tratament medical, endoscopia este utilă pentru a obiectiva prezența și gravitatea esofagitei, esofagului Barrett, leziunilor suspecte de malignitate, precum și în vederea optimizării atitudinii terapeutice, indicația chirurgicală fiind o alternativă ce trebuie luată în considerare. *Hemoragia digestivă superioară* este o urgență medicală care necesită o explorare endoscopică în primele 24 ore de la prezentare, hematemeza putând avea curent o etiologie esofagiană. Cauza esofagiană cea mai frecventă este ruptura de varice esofagiene, dar hemoragia poate fi determinată și de sindrom Mallory-Weiss, ulcer esofagian sau leziuni angiodisplazice. Endoscopia digestivă permite și *manevre terapeutice* frecvent salutare în hemoragiile digestive de cauză esofagiană, și anume: ligaturi de varice esofagiene sau sclerozarea lor cu aetoxisclerol sau alcool absolut, coagularea cu plasma cu argon a leziunilor angiodisplazice. Prezența *unor dureri toracice evaluate și neexplicate de cardiolog (pseudoangina)* reprezintă o indicație de endoscopie în contextul în care acest simptom poate fi cauzat de boala de reflux gastroesofagian (esofagită), neoplasm esofagian, tulburări de motilitate esofagiană (acalazie viguroasă, spasm difuz) diverticuli esofagieni, corpi străini. Însă, de multe ori, bolnavii cu *sindrom esofagian sunt investigați radiologic*, iar această investigație poate evidenția diferite leziuni: stenoze benigne sau maligne, ulcere esofagiene, diferite tulburări motorii, inele sau diafragme esofagiene. De cele mai multe ori pentru precizarea diagnosticului și pentru prelevarea de biopsii este nevoie de efectuarea unui examen endoscopic în contextul unui examen radiologic precedent ce sugerează prezența unei patologii esofagiene. *Evidențierea endoscopică a esofagului Barrett necesită supraveghere endoscopică,* în primul rând în cazul în care se obiectivează metaplazie intestinală și dacă leziunile de metaplazie se întind mai mult de 3 cm de joncțiunea esogastrică.

Endoscopia digestivă are nu numai implicații diagnostice în afecțiunile esofagiene, ci și o deosebită valoare terapeutică. Pe lângă tratamentul endoscopic al varicelor esofagiene, endoscopia digestivă permite un tratament paliativ al disfagiei din neoplasmul esofagian prin inserarea unei proteze rigide sau a unei proteze metalice autoexpandabile. Dilatația cu bujii (Savary) sau cu balon (TTS) a stenozelor esofagiene benigne a făcut ca intervenția chirurgicală să fie limitată la cazurile de insucces endoscopic, iar dilatația pneumică în acalazia cardiei are de mult locul său propriu în algoritmul terapeutic. Extracția corpilor străini esofagieni este o altă posibilitate endoscopică frecvent utilizată (tabelul I).

Complicațiile endoscopiei digestive superioare sunt rare, cele mai frecvent întâlnite mai ales după endoscopii terapeutice laborioase, fiind: hemoragia digestivă, perforația esofagiană și complicațiile septice (4,5).

Contraindicațiile majore ale endoscopiei digestive sunt: suspectarea unei perforații digestive, lipsa de cooperare a pacientului, afecțiuni cardio-respiratorii severe (șoc), instabilitatea hemodinamică, leziuni severe al hipofaringelui, iar coagulopatiile sunt contraindicații relative, în primul rând pentru procedurile terapeutice (1).

Importanța endoscopiei digestive atât pentru diagnostic, cât și ca posibilități terapeutice va fi prezentată în detaliu ulterior, corespunzător fiecărei entități diagnostice. Indiferent de indicație, această explorare este sigură, cu o rată minimă de incidente (sub 1 la 1000), reprezentând în prezent o investigație esențială în patologia esofagiană.

Examenul radiologic

Deși EDS este recunoscută ca o modalitate diagnostică de mare acuratețe, mulți autori recomandând-o ca primă investigație utilă la bolnavii cu simptome ale tractului digestiv superior, explorarea radiologică a esofagului prezintă anumite avantaje. Acestea ar fi: lipsa de invazivitate, ceea ce implică practic absența de complicații periexploratorii și un cost relativ scăzut al investigației (în SUA, examenul radiologic esogastroduodenal este de 3-4 ori mai ieftin decât examenul endoscopic). Pentru a obține rezultate comparabile ca sensibilitate cu endoscopia digestivă este necesar ca examenul radiologic să se efectueze în dublu-contrast fără însă ca aportul diagnostic să se apropie de explorarea endoscopică.

Considerații tehnice

Explorarea radiologică toracică fără substantă de contrast precedă de cele mai multe ori explorarea propriu-zisă a esofagului. Acest examen poate evidenția prezența corpilor străini radioopaci a unui pneumomediastin secundar unei perforații esofagiene sau poate obiectiva existența unor metastaze pulmonare secundare unui neoplasm esofagian.

Esofagul este examinat de rutină cu sulfat de bariu, *în contrast simplu*, putându-se evidenția

Tabelul I

Indicațiile endoscopiei digestive în bolile esofagiene

1. Evaluarea disfagiei, odinofagiei
2. Pirozis persistent
3. Evaluarea unei hemoragii digestive superioare (hematemeza) ce poate fi cauzată de varice esofagiene, sindrom Mallory Weiss, ulcer esofagian
4. Durere toracică neexplicată, după excluderea unei cauze cardiace
5. Evaluarea unui bolnav cu examen radiologic patologic: stenoza esofagiană benignă sau suspect malignă, ulcer esofagian
6. Proceduri terapeutice: ligaturi sau sclerozarea varicelor esofagiene, dilatații de stenoze esofagiene, extragere de corpi străini, inserția de proteze esofagiene autoexpandabile sau rigide, coagularea cu plasmă cu argon a leziunilor angiodisplazice sau zonelor cu esofag Barrett, dilatația endoscopică a acalaziei cardiei
7. Supravegherea leziunilor precanceroase: esofag Barrett (1,2)

leziunile grosiere, dar având o sensibilitate redusă pentru obiectivarea tumorilor mici, a eroziunilor sau a ulcerațiilor mucoasei. Examenul radiologic esogastroduodenal *în dublu contrast* (examenul radiologic esofagian standard actual) se desfășoară bifazic. Astfel, inițial se face examenul în dublu-contrast, ceea ce implică o distensie adecvată gazoasă a lumenului digestiv, concomitent cu vizualizarea reliefului mucoasei, cu ajutorul unui strat de sulfat de bariu cu densitate crescută. Acest examen se completează cu un examen în simplu contrast, folosind un preparat de bariu cu joasă densitate. Examinarea radiologică a esofagului trebuie efectuată în poziții diferite (ortostatism, decubit dorsal, Trendelenburg), între deglutiții și în timpul deglutițiilor. Examenul scopic în dinamică, de preferat completat cu o înregistrare video simultană de mare viteză (peste 30 de imagini pe secundă) – tehnică numită videofluoroscopie, poate fi esențială în evaluarea tulburărilor de motilitate esofagiană, inclusiv a tulburărilor de deglutiție. Dacă se suspectează o perforație esofagiană, se folosește o substanță de contrast hidrosolubilă (Gastrografin).

Aportul diagnostic al examenului radiologic esofagian va fi prezentat ulterior, corespunzător fiecărei entități diagnostice. Trebuie subliniat totuși faptul că, în absența dublului contrast, leziunile discrete ale mucoasei, precum esofagita (eroziuni, fisuri, modificări inițiale de esofagită) sau chiar leziunile macroscopice discrete din neoplasmul esofagian sunt dificil sau imposibil (esofag Barrett) de obiectivat prin metode radiologice. Pe de altă parte, examenul radiologic poate fi esențial în sindromul disfagic, mai ales în stenozele esofagiene strânse ce nu permit endoscopia digestivă (6,7,8).

Ecoendoscopia

În anul 2000 s-au împlinit 20 de ani de la prima încercare de utilizare clinică a acestei tehnici de explorare digestivă. Ecoendoscopia permite utilizarea tehnicii ecografice în vizualizarea structurii peretelui digestiv esofagian, precum și a structurilor învecinate.

Considerații tehnice

Instrumentele utilizate pentru ecoendoscopia tractului digestiv superior pot fi împărțite, în funcție de tipul traductorului ecografic în ecoendoscoape cu traductor sectorial (ce permit o explorare radială 360°) și ecoendoscoape cu traductor convex (imaginea ecografică obținută este liniară cu lumenul esofagului). Ecoendoscopul sectorial (Olympus) poate folosi o frecvență de 7,5, 12 sau 20 MHz permițând o foarte bună rezoluție a imaginii. Ecoendoscopul cu traductor convex (Pentax, Olympus) permite utilizarea tehnicii Doppler și prelevarea de biopsii. Există, de asemenea, traductori ecografici miniaturizați de 12,15, 20 MHz (miniprobe) ce pot trece prin canalul de biopsie al unui endoscop obișnuit sau traductori ecografici orbi ce pot depăși o stenoză esofagiană cu ajutorul unui fir ghid. Tehnica imaginii ecografice tridimensionale a pătruns și în domeniul ecoendoscopiei (Olympus), putând fi utilizată pentru evaluarea volumului tumorilor esofagiene.

Principala utilitate a ecoendoscopiei o reprezintă stadializarea cancerului, permițând un diagnostic atât imagistic, cât și anatomopatologic prin puncție-citologie. Un grup de experți, întruniți în februarie 2000, a reevaluat aportul diagnostic al metodei (9). Astfel, ecoendoscopia se consideră a fi deosebit de utilă în următoarele cazuri:

- înaintea stabilirii deciziei terapeutice în cancerul esofagian avansat (chirurgie sau tratament radio-chemoterapic);
- înaintea deciziei terapeutice în cancerul esofagian superficial (tratament local sau nu);
- evaluare preoperatorie în cancerul avansat de cardia la un bolnav candidat pentru intervenția chirurgicală.

Ecoendoscopia efectuată la nivelul esofagului are cea mai înaltă rezoluție dintre tehnicile imagistice utilizate pentru explorarea mediastinului posterior. Această metodă permite un diagnostic de acuratețe al adenopatiilor mediastinale, evidențiind astfel de leziuni cu 15-30% mai frecvent decât computer-tomografia.

Ecoendoscopia esofagiană își găsește astăzi și aplicații terapeutice din ce în ce mai largi, ca de exemplu în tratamentul ecoghidat cu toxină botulinică al acalaziei cardiei (9,10).

Manometria esofagiană

Manometria digestivă, practic înregistrarea presiunilor intraluminale, este o metodă ce a evoluat în ultimii ani de la aplicații în cercetarea proceselor neuromusculare digestive la aplicații clinice, permițând gastroenterologului stabilirea unor diagnostice specifice, în tulburări ale motilității digestive în general (8) și esofagiene în particular.

Aparatură și metodă

Aparatura constă dintr-un ansamblu alcătuit din cateter de manometrie, traductor de presiune și un sistem de stocare, înregistrare și interpretare a datelor. Cateterul utilizat în manometria esofagiană este un cateter de PVC, multicanal, perfuzat continuu cu apă, fiind prevăzut, la diferite niveluri cu multiple orificii. Cateterele au de obicei o lungime de 100 cm și sunt prevăzute cu cel puțin 3 orificii, optimă fiind utilizarea unui cateter cu 6 până la 8 pori. Aceste ultime catetere sunt prevăzute de obicei cu cel puțin 3 orificii la același nivel pentru evaluarea presiunii intrasfincteriene, iar restul orificiilor sunt dispuse la 5 cm interval unele de altele. Variațiile de presiune intraluminale sunt transmise la un traductor ce efectuează conversia acestora în variații de semnal electric. Stocarea și interpretarea datelor se fac computerizat, fiind disponibile mai multe pachete de programe dedicate manometriei digestive (MMS, Synectics). În prezent există și catetere de manometrie care prezintă, inserați direct pe cateter, senzori electronici de presiune, având avantajul înregistrării ambulatorii a motilității esofagiene și dezavantajul unei fragilități și al unui cost crescut (11).

Cateterul este inserat la bolnav dimineața, pe nemâncate, fie pe cale bucală fie nazal, până în stomac, după întreruperea în prealabil a medicației ce ar putea influența motilitatea. Bolnavul este examinat în decubit dorsal sau lateral. Cateterul se retrage fie gradat, din 0,5 în 0,5 cm la interval de 30 sec. *(station pull-through)*, fie continuu, cu o viteză de 1 cm/sec *(rapid pull-through)*. Pacientul efectuează minimum 5 deglutiții umede (ingestie de 5 cmc apă), urmărindu-se propagarea și aspectul undelor peristaltice. Această modalitate tehnică permite stabilirea presiunii bazale în sfincterul esofagian inferior și cel superior și, de asemenea, studiul undelor peristaltice la nivelul corpului esofagian. În cadrul manometriei esofagiene, sunt imperios necesare urmărirea și raportarea următorilor parametri minimali: 1) pentru *sfincterul esofagian inferior:* presiunea bazală, lungimea totală a sfincterului și proporția de relaxări sfincteriene totale; 2) *pentru corpul esofagian,* acești parametri sunt: amplitudinea medie a undelor peristaltice și proporția de deglutiții, urmate de unde peristaltice propagate; 3) opțional pentru *sfincterul esofagian superior:* presiunea bazală, lungimea sfincterului și studiul relaxării sfincteriene (fig. 1).

Indicații

Manometria esofagiană este considerată o metodă diagnostică de linia a doua și este indicată după ce examenul endoscopic sau radiologic au exclus prezența sau au evaluat severitatea unor afecțiuni esofagiene organice. Manometria esofagiană este importantă în *diagnosticul sindroamelor disfagice nonobstructive* (incluzând acalazia cardiei), având o sensibilitate ridicată (> 90%) pentru detectarea tulburărilor motorii la bolnavi cu sindrom disfagic fără o cauză organică evidentă. Tulburările motorii obiectivate pot fi specifice (acalazia) sau nespecifice (în 20% dintre cazuri). Manometria esofagiană este de asemenea utilă în diagnosticul unei *dureri toracice pseudoanginoase* (fără a fi însă prima investigație). Esofagul este responsabil în cca 60% dintre cazuri pentru durerea pseudoanginoasă. Cel mai frecvent, durerea toracică de origine esofagiană este secundară unei esofagite de reflux sau esofagite infecțioase, iar manometria nu este strict necesară pentru diagnostic. Manometria este însă esențială pentru

Fig. 1. Traseu normal de manometrie esofagiană. Se poate observa propagarea undelor peristaltice, cu amplitudine și durată normală după deglutiție uscată (d) și umedă (w). Localizarea cateterului este următoarea: canalul 3: 23 cm; canal 4: 28 cm; canal 5: 33 cm; canal 6: 38 cm de arcada dentară.

diagnosticul acalaziei, spasmului difuz esofagian sau în esofagul „spărgător de nuci". În diagnosticul *unor boli sistemice (colagenoze) cu afectarea motilității esofagiene,* evaluarea manometrică este utilă pentru a surprinde amploarea extinderii leziunilor. Aspectul traseului manometric este unul dintre criteriile diagnosticului de sclerodermie. Manometria esofagiană joacă un rol în evaluarea afectării esofagului la bolnavii cu colagenoză confirmată pentru stabilirea deciziei terapeutice. Ea face parte și *din bilanțul preoperator, înaintea unei intervenții antireflux.* În refluxul gastroesofagian manometria digestivă nu este utilă în scop diagnostic, ci pentru a determina importanța patogenică a tulburărilor motorii (tulburare a peristaltismului, modificări presionale cardiale). Se consideră că evaluarea manometrică preoperator ajută la stabilirea unei indicații chirurgicale și poate avea valoare predictivă pentru unele efecte nedorite postoperator (disfagie). Manometria esofagiană are și o utilitate exploratorie, permițând localizarea sfincterului esofagian inferior înainte de plasarea unui cateter de pH-metrie (2,12-16).

Contraindicațiile

Contraindicațiile efectuării manometriei esofagiene sunt relativ puține.

Contraindicațiile absolute sunt: obstrucția mecanică esofagiană sau faringiană, afecțiuni cardiace în care stimularea vagală nu este dorită, coagulopatii severe, esofagită buloasă sau pacient necompliant.

Contraindicațiile relative sunt reprezentate de tumori esofagiene sau ulcere, varice esofagiene voluminoase sau diverticuli esofagieni giganți (15).

pH-metria esofagiană

Refluxul gastroesofagian cu conținut acid sau alcalin poate determina apariția unei simptomatogii polimorfe, cel mai frecvent pirozis sau regurgitație, și/sau apariția unor leziuni de esofagită de reflux. Pentru obiectivarea refluxului gastroesofagian acid, explorarea cheie este pH-metria esofagiană. Este meritul lui Spencer (17), care a publicat pentru prima dată în 1969 rezultatele primelor pH-metrii esofagiene efectuate pe un interval de timp prelungit, iar Johnson și de Meester au publicat în 1974 primele evaluări cantitative ale expunerii acide în refluxul gastroesofagian (18).

Considerații tehnice

Pentru evidențierea variațiilor pH-ului esofagian se utilizează dispozitive ce includ catetere cu două tipuri de electrozi de pH: de sticlă (relativ fragile) și electrozii de antimoniu, mai frecvent utilizate în practica clinică curentă. Cateterele de pH-metrie prezintă un electrod de referință extern aplicat la piele sau electrodul de referință este încorporat pe cateterul de detecție. De asemenea, există posibilitatea înregistrării simultane a pH-ului în două puncte diferite (esofagian înalt sau intragastric), folosind un cateter cu doi electrozi de detecție. Înregistrarea pH-ului se efectuează, cel mai frecvent, la 5 cm deasupra cardiei în condiții de monitorizare ambulatorie prelungită, cu durată de 24-48 ore, în condiții de activitate obișnuită a bolnavului. Cateterul de pH este conectat, pe durata probei, la un dispozitiv miniatural de înregistrare, interpretarea datelor fiind efectuată ulterior prin transferul datelor într-un computer, existând programe de analiză speciale (MMS, Synectics). Înregistratorul portabil este dotat cu o memorie suficientă pentru stocarea informațiilor obținute pe o durata de 24-48 de ore de la un cateter de pH-metrie cu unul sau două canale, precum și pentru stocarea unor repere temporale declanșate de bolnav pentru marcarea momentelor administrării mesei, a poziției corporale de clino/ortostatism sau a unor simptome sugestive bolii de reflux gastroesofagian, ca pirozisul sau regurgitația (2,19,20).

Metodologie

Deși inițial s-au folosit perioade diferite de întregistrare pH-metrică, în prezent, înregistrarea ambulatorie de 24 ore optimizează sensibilitatea, specificitatea și reproductivitatea metodei (21). Deoarece este important a stabili o relație între simptome și expunerea la refluxul gastroesofagian, se încurajează pacientul să desfășoare o activitate (în condiții cât mai apropiate de activitatea sa cotidiană în contextul în care apar simptomele). Este deosebit de importantă întreruperea oricărei medicații ce poate influența secreția acidă gastrică sau motricitatea esogastrică. Astfel, se recomandă ca inhibitorii de pompă de protoni să se întrerupă cu cel puțin 8 ore înainte de explorare, medicația anti-H2 cu 48 de ore, iar alcalinele și prokineticele cu minim 12 ore înainte.

Prin convenție, poziționarea electrodului se face la 5 cm deasupra sfincterului esofagian inferior, parametrii expunerii la reflux fiind calculați la martorii sănătoși sau la cei cu esofagită de reflux. Este important ca poziționarea să se facă corect, deoarece gradul de expunere la sucul gastric crește o dată cu apropierea de sfincterul esofagian inferior. Pentru evaluarea afecțiunilor ORL sau respiratorii induse de reflux, electrodul de pH se plasează la extremitatea superioară a esofagului, cel mai frecvent la 20 cm de cardia, folosindu-se cel mai bine cateterele cu doi electrozi (unul plasat la 5 cm, iar celălalt la 20 de cm de cardia). Poziționarea corectă a electrodului este deci esențială pentru un diagnostic corect, reperajul cardiei efectuându-se cel mai bine prin manometrie esofagiană. În cazul unor bolnavi cu hernie hiatală sau sfincter esofagian hipoton, reperajul manometric poate fi dificil (25-50% dintre cazuri). O alternativă facilă la reperajul manometric o reprezintă detectarea zonei de tranziție de la pH acid la pH alcalin, metoda nefiind însă atât de precisă. Varianta cea mai elegantă a poziționării o reprezintă cateterele de pH cu posibilitatea efectuării simultane a manometriei esofagiene, care au însă dezavantajul costului crescut și al unui diametru mai mare, ceea ce le face relativ mai greu de tolerat (19-21).

Analiza și interpretarea datelor

Interpretarea datelor trebuie legată de două aspecte importante: evaluarea expunerii acide a esofagului și demonstrarea unei relații temporale între episoadele de reflux și simptome. Aceste elemente sunt complementare, deoarece există bolnavi care prezintă reflux gastroesofagian considerat patologic, dar sunt total asimptomatici, și există o altă categorie de bolnavi care prezintă simptome sugestive de boală de reflux, însă parametrii pH-metrici sunt în limite normale.

Definirea unui episod de reflux: prin consens, un episod de reflux esofagian este considerat scăderea pH-ului esofagian sub 4 cu durata minimă de 10 sec. Johnson și de Meester (18) au descris un scor cu 6 variabile pentru a defini refluxul gastroesofagian:

- procentul din durata totală a explorării în care pH-ul este sub 4;
- procentul cu pH < 4 pentru episoadele diurne;
- procentul cu pH < 4 pentru episoadele nocturne;
- numărul total de episoade de reflux;
- numărul de reflux prelungit > 5 min;
- durata celui mai lung episod de reflux.

Valoarea discriminantă cea mai importantă dintre acești parametri o are durata totală în care pH esofagian este sub 4, fiind un parametru reproductibil și care se corelează bine și cu leziunile de esofagită. Scorul compozit din 6 parametri, deși este propus de cei mai mulți fabricanți de programe dedicate, nu și-a demonstrat încă superioritatea față de analiza parametrului principal: durata totală de expunere la pH < 4. Acest parametru este considerat sugestiv pentru boala de reflux dacă durata sa depășește 3,4-7% din perioada totală a înregistrării (21).

Pentru evidențierea refluxului alcalin biliar, pH-metria standard nu este viabilă, neexistând o corelație între valoarea pH-ului esofagian și prezența compușilor bilio-pancreatici. De fapt, s-a demonstrat că prezența unui pH > 7 este mai degrabă secundară pH-ului alcalin salivar decât refluxului duodeno-gastroesofagian. Pentru evidențierea expunerii la sărurile biliare se folosește în prezent un dispozitiv spectrofotometric (Bilitec 2000) (19).

Precizarea unei relații temporale între simptome și prezența unui reflux acid este esențială în stabilirea unei implicații cauzale. Există două indexuri de simptomatologie: indexul de simptomatologie Wiener și cel de sensibilitate Breumelhof (21). Indexul Wiener calculează procentajul de asociere dintre episoadele de reflux și simptome, un procent > 75% atestă o bună corelație între simptome și episoadele de reflux. Indexul de sensibilitate Breumelhof calculează numărul de episoade de reflux asociate cu simptomele din numărul total de episoade de reflux. Se consideră că simptomatologia poate fi incriminată refluxului dacă intervalul de timp dintre simptom și reflux nu depășește două minute (21).

Indicații

PH-metria esofagiană a devenit în ultimii ani o metodă diagnostică curentă, depășind de mult granițele serviciilor de gastroenterologie ultraspecializate. Astfel, această metodă are următoarele indicații:

- identificarea unui reflux gastroesofagian la bolnavii cu dureri toracice atipice (pseudoangină), după excluderea altor cauze (în primul rând cauze coronariene) (fig. 2);
- identificarea bolii de reflux gastroesofagian la bolnavi cu simptome atipice de manifestări pulmonare sau ORL (astm bronșic, laringită);
- evaluarea bolnavilor cu dispepsie non-ulcer, pentru identificarea bolnavilor ce prezintă de fapt boală de reflux gastroesofagian);
- evaluarea bolnavilor cu simptomatologie de reflux gastroesofagian persistent în ciuda tratamentului medical sau chirurgical (prezența unei simptomatogii tipice de reflux, chiar în absența unei esofagite, nu reprezintă o indicație pentru pH-metrie dacă simptomatologia cedează la tratament;
- evaluarea bolnavilor cu boală de reflux, înaintea efectuării unei intervenții chirurgicale antireflux (19-21).

Valoarea pH-metriei esofagiene în diagnosticul bolii de reflux gastroesofagian poate fi dedusă din studiile comparative dintre subiecții sănătoși și bolnavii cu esofagită de reflux, în care pH-metria

esofagiană are o sensibilitate de 77-100% și o specificitate 85-100%. Deși valoarea discriminantă a metodei utilizată la bolnavi simptomatici este dificil de precizat, relația temporală episod de reflux-simptome este deosebit de importantă. Astfel, 30% dintre pacienții cu simptomatologie de reflux asociată cu absența esofagitei și a unei expuneri patologice la reflux (pH-metrie normală) prezintă în schimb o relație evidentă episod reflux-simptom (21).

Computer-tomografia

Computer-tomografia constă în efectuarea unei serii mari de imagini radiologice cu realizarea unor multiple secțiuni prelucrate apoi computerizat. Utilitatea cea mai evidentă în patologia esofagiană este stadializarea neoplasmului esofagian, cu evidențierea invaziei locale și a metastazelor la distanță, având o importanță esențială în stabilirea indicației operatorii. Varicele esofagiene pot fi, de asemenea, detectate cu această metodă, evidențiind, spre deosebire de endoscopie, și varicele externe seroasei (22,23).

Scintigrafia esofagiană

Scintigrafia esofagiană este considerată o tehnică atractivă, neinvazivă, de evaluare a motilității esofagiene, prin cuantificarea timpului de tranzit.

Tehnica

Se urmărește timpul de golire esofagiană folosind deglutiții umede cu un trasor radioactiv: 0.5 mCi 99m Technetiu-sulf coloid în 10 ml de vehicul lichid (apă). Deglutițiile se efectuează în două reprize, la un interval minim de 30 sec, în fața unei gamma-camere. Această examinare, ca și studiile de manometrie esofagiană, trebuie efectuată după excluderea endoscopică sau radiologică a unei obstrucții mecanice.

Scintigrafia esofagiană s-a dovedit sensibilă ca test de screening pentru tulburările motorii esofagiene precum: acalazia, modificările motorii din sclerodermie sau neuropatia diabetică, și mai puțin sensibil pentru spasmul esofagian difux (24).

Bibliografie

1. Tytgat GNJ. Upper Gastrointestinal Endoscopy. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia, New York, Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins 1999; 2668-2694.

2. Stanciu C. Esofagul. În Paun R ed. *Tratat de medicină internă: bolile aparatului digestiv.* București, Ed. Medicală, 1984; 89-137.

3. Silverstein FE, Tytgat GNJ. Atlas of Gastrointestinal Endoscopy. Philadelphia, Toronto, New York, London: WB Saunders Comp and Gover Medical Publishing 1987.

4. Văleanu S. Esofagoscopia. În: Grigorescu M, Pascu O. eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed. Tehnică 1996: vol I, 193-200.

5. Buligescu L. Tratat de hepato-gastroenterologie. București: Ed. Medicală Amaltea, 1999.

6. Levine MS, Rubesin SE, Herlinger H, Laufer I. Plain and Contrast Radiology. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia, New York, Baltimore: Lippincott: Williams and Wilkins 1999; 2938-2960.

7. Chișleag Gh. Radiologie medicală. București: Ed. Litera 1986; vol II; 25-102.

8. Grănescu S. Examenul radiologic al esofagului. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București, Ed. Tehnică, 1996; vol I, 193-200.

9. EUS Working party. EUS 2000, International Workshop on the Clinical *Impact of Endoscopic Ultrasound in Gastroenterology.* Endoscopy 2000; 32 (7): 549-584.

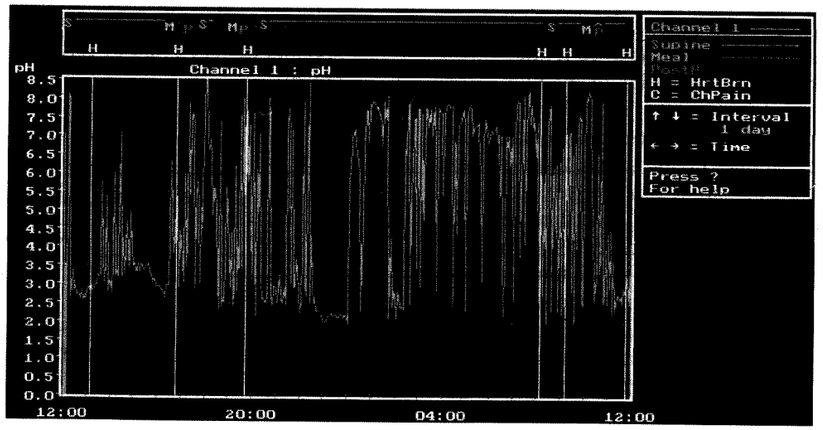


Fig. 2. Traseu de pH-metrie esofagiană sugerând reflux gastroesofagian patologic.

10. Kimmey MB, P Vilmann. Endoscopic Ultrasonography In: Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia, New York, Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins 1999; 3000-3020.

11. Drug VL, Stanciu C. Intestinal manometry: technical aspects, normal and patological findings. Rom Jour Gastroenterol 1995; 4: 4221-227.

12. Conklin JL, Murray JA. Esophageal Manometry. In Rao SSC (ed). *Gastrointestinal Motility, Test and Problem-Oriented Approach.* New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwe Academic/Plenum Publischer 1999; 9-22.

13. Dent J. Oesophageal Motility. In: Read NW (ed). *Gastrointestinal Motility, Which Test ?* Petersfield: Wrightson Biomed Pub 1989; 27-41.

14. Richter JE and Working team for Functional Esophageal Disorders. Functional Esophageal Disorders. In Drossman DA (ed). *The Functional Gastrointestinal Disorders.* Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Comp. 1994; 25-70.

15. Passaretti S, Zaninotto G, Martino N Di, Leo P, Constantini M, Baldi F. Standards for oesophageal manometry. A position statement from the Gruppo Italiano di Studio Motilita Apparatto Digerente (GISMAD). Digest. Liver. Dis. 2000; 32: 46-55.

16. Oproiu C. Afecțiuni motorii ale esofagului. În Gherasim L. *Medicina internă.* Vol III. *Bolile digestive, hepatice și pancreatice.* București: Ed. Medicală 1999: 11-34.

17. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastrooesophageal reflux. Br. J. Surg. 1969; 56: 9-12.

18. Johnson LF, de Meester TF. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastresophageal reflux. Am J. Gastroenterol 1974; 62-325-32.

19. Murray JA. 24 Hour Ambulatory pH Test. In: *Gastrointestinal Motility, Test and Problem-Oriented Approach.* New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwe Academic/Plenum Publischer 1999; 23-30.

20. DeMeester TR. Prolonged Oesophageal pH Monitoring. In: Read NW (ed). *Gastrointestinal Motility, Which Test ?* Petersfield, Wrightson Biomed Pub. 1989; 41-52.

21. Picon L, Bruley des Varannes S et le Groupe de travail sur le Recommandation pour la pratique de la pHmetrie oesophagienne. Gastroenterol. Clin. Biol. 2000; 24-931-943.

22. Megibow AJ, Baron RL. Application of Computer Tomography to the Gastrointestinal Tract. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia, New York, Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins 1999; 3021-3046.

23. Wall SD. Diagnostic imaging procedures in gastroenterology. In Wyngaarden, Simth, Bennett (eds): Cecil *Textbook of Medicine,* Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Comp 1992; 625-630.

24. Blackwell JN. Oesophageal Scintigraphy In: Read NW (ed). *Gastrointestinal Motility, Which Test ?* Petersfield, Wrightson: Biomed Pub 1989; 53-62.

MALFORMAȚIILE ESOFAGIENE

Carol Stanciu

Atrezia de esofag și fistulele esotraheale congenitale

Atrezia de esofag este definită prin întreruperea continuității esofagului; se însoțește, în aproximativ 90% dintre cazuri, de comunicare cu tractul respirator sub forma unei fistule esotraheale.

Epidemiologie

Prevalența este apreciată diferit, dar în cele mai multe statistici variază între 1/3000-1/4000 nou-născuți vii (1,2).

Etiologie. Clasificare

Atrezia de esofag este cea mai frecventă și gravă anomalie congenitală a esofagului.

Etiologia este necunoscută; a fost implicat factorul genetic, dar rolul său rămâne neclar (3,4). Atrezia esofagului rezultă dintr-un defect de embriogeneză care apare între a-4-a și a-6-a săptămână de dezvoltare, ceea ce explică frecvența ridicată, la aproape jumătate dintre nou-născuți, a altor anomalii congenitale asociate (cardiace, digestive, renale, osoase, nervoase).

În majoritatea cazurilor, atrezia esofagiană este asociată unei fistule esotraheale, prezența sau absența fistulei fiind la baza clasificării anatomice a atreziei (fig. 1); fistula este plasată fie pe capătul distal (cel mai frecvent), fie pe ambele capete, fie numai pe capătul proximal.

Fiziopatologie

După naștere, secreția salivară stagnează în fundul de sac esofagian pe care îl umple, blocând răspântia aero-digestivă faringiană; de aici, secrețiile sunt antrenate cu respirația în plămâni, ajungându-se repede la inundare bronhoalveolară. În situațiile când malformația nu este diagnosticată și nou-născutul continuă să fie alimentat, aspirația bronhopulmonară este fatală.

În prezența fistulei esotraheale, aerul pătrunde în stomac prin esofag, ajungându-se la o importantă distensie abdominală, iar de aici, prin eructații, aerul împreună cu conținutul gastric acid este returnat în arborele traheo-bronșic, consecința fiind apariția pneumoniei recurente (5,6).

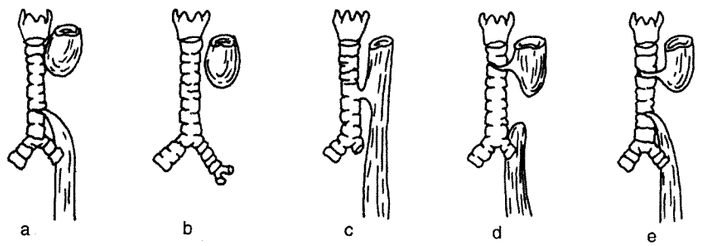


Fig. 1. Tipuri de atrezie esofagiană și fistul esotraheală
a) atrezie cu fistulă esotraheală joasă; b) atrezie fără fistulă; c) fistulă esotraheală fără atrezie; d) atrezie cu fistulă esotraheală înaltă; e) atrezie cu fistulă esotraheală joasă și înaltă.

Tablou clinic

Hipersalivația este semnul care trebuie să atragă imediat atenția; la nivelul gurii se remarcă scurgerea permanentă de salivă spumoasă, aerată. Frecvent, nou-născutul prezintă crize de tuse, dispnee și cianoză, adesea precipitate de schimbările de poziție, iar la tentative de alimentație se ajunge la o criză dramatică de asfixie.

La examenul obiectiv al aparatului respirator se constată prezența ralurilor bronșice generalizate, iar inspecția abdomenului relevă, în formele cu fistulă esotraheală, distensie abdominală importantă.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi suspectat și antenatal, în prezența polihidramniosului și absenței vizualizării stomacului la examenul ecografic al uterului gravid.

După naștere, diagnosticul se precizează prin aplicarea corectă a unei sonde Nelaton (diametru 10 French) trecute pe cale nazală (de preferat) sau bucală; dacă aceasta se va opri la aproximativ 8-9 cm de arcada gingivală, diagnosticul de atrezie esofagiană este extrem de sugestiv. Verificarea permeabilității esofagului prin această metodă este un gest simplu, lipsit de risc și la îndemâna oricărui medic neonatolog. Cu sonda pe loc, se va face o radiografie toraco-abdominală care evidențiază capătul sondei oprit la nivel toracic (de obicei D1-D2), meteorismul abdominal (dacă există fistulă esotraheală) și eventualele leziuni pulmonare de tip pneumonie de aspirație. Examenul radiologic cu substanță de contrast este contraindicat.

Tratament

Atrezia esofagiană constituie o urgență chirurgicală. Odată stabilit diagnosticul, se suspendă orice încercare de alimentație, iar sonda Nelaton folosită pentru stabilirea diagnosticului va fi lăsată pe loc pentru aspirația secrețiilor.

Intervenția chirurgicală constă în secțiunea fistulei esotraheale și anastomoza termino-terminală a capetelor esofagului; când distanța dintre capete este mare și anastomoza nu este posibilă, se pot încerca tehnici de alungire a capetelor esofagului cu bujii adaptate la electrozi.

Rezultatele tratamentului chirurgical sunt excelente în aproximativ 80% dintre cazuri. Complicațiile postoperatorii imediate includ repermeabilizarea fistulei și dezunirea anastomozei. Dintre complicațiile tardive se remarcă stenoza anastomozei, refluxul gastroesofagian, stenoza traheală la nivelul fistulei (6-8).

Fistula esotraheală congenitală fără atrezie de esofag

Fistula esotraheală izolată, fără atrezie esofagiană, este o malformație congenitală rară, care constă într-o comunicare a esofagului cu traheea printr-un traiect fistulos, oblic în jos și înapoi, proiectat în raport cu coloana vertebrală între C7 și D2 (fistulă în „H").

Tabloul clinic este dominat de accese de tuse și cianoză cu ocazia alimentației, pneumopatii recurente și meteorism abdominal (9).

Diagnosticul este dificil și face apel la mijloace sofisticate de explorare: cinefluoroscopie, esofagoscopie, bronhoscopie (fistula este vizibilă dinspre versantul traheal și poate fi cateterizată).

Tratamentul este chirurgical, rezultatele fiind excelente (10).

Stenoza congenitală a esofagului

Stenoza congenitală este cea mai rară anomalie congenitală a esofagului, frecvența sa fiind estimată la 1/25.000 de nou-născuți vii (5); se datorește unei anomalii congenitale a peretelui esofagian (displazie fibromusculară etc).

Simptomatologia clinică este în raport cu gradul stenozei. Disfagia este constantă și se poate instala brusc ca urmare a blocării lumenului esofagian cu un corp străin alimentar. La disfagie se adaugă regurgitații și prelungirea timpului de alimentație a copilului. În cazurile când stenoza este mai largă și bine tolerată, diagnosticul se stabilește la vârstă adultă (11,12).

Diagnosticul, sugerat clinic de disfagie, se stabilește prin examen radiologic baritat și

esofagoscopie, metode care precizează localizarea și morfologia stenozei.

Stenoza congenitală a esofagului trebuie diferențiată de stenozele câștigate (peptice, postcaustice) și de cele secundare compresiunii extrinseci a esofagului.

Tratmentul este chirurgical (rezecție segmentară) sau endoscopic (diverse tehnici de dilatare), ambele metode cu rezultate bune (11).

Duplicațiile congenitale ale esofagului

Duplicațiile congenitale ale esofagului pot fi tubulare (mai rare) sau chistice. Peste jumătate dintre duplicații sunt localizate în 1/3 distală a esofagului.

Duplicațiile la nivelul esofagului cervical sunt de obicei diagnosticate la copii deoarece determină simptome de compresiune traheobronșică: tuse cronică, pneumopatie recidivantă. Cele situate în 2/3 distale ale esofagului pot determina disfagie, dureri retrosternale, dispnee și tulburări de ritm cardiac.

Diagnosticul este stabilit prin examen radiologic (opacitate rotundă mediastinală posterioară pe radiografia din față și din profil), tranzit esofagian baritat (compresiunea esofagului în duplicația chistică), endosonografie (distinge formațiunea chistică de una solidă) și computertomografie (afirmă natura chistică și precizează răsunetul asupra organelor vecine).

Tratamentul este chirurgical.

Bibliografie

1. Kyyronen P, Hemminki K. Gastro-intestinal atresias in Finland in 1970-89, indicating time-place clustering. J Epidemiol Community Health 1988; 42: 257-259.

2. Freeman NV. Congenital abnormalities. In: Bouchier IAD ed. *Gastroenterology clinical science and practice.* London: WB Saunders Company Ltd 1993: 27-43.

3. Kashuk JL, Lilly JR. Esophageal atresia in father and son. Journal of Pediatric Surgery 1988; 18: 621-628.

4. Lipson AH, Berry AB. Oesophageal atresia in father and daughter. Australian Paediatric Journal 1984; 20: 329-332.

5. Boyce GA, Boyce HW. Esophagus: Anatomy and Structural Anomalies. In: Yamada T ed. *Gastroenterology.* Philadelphia: JB Lippincott Company 1991: 1067-1082.

6. Spiro HM. Congenital lesions. In: Spiro HM ed. *Clinical Gastroenterology.* New York: McGrave – Hill, Inc 1993: 31-35.

7. Biler JA et al. Long-term evaluation of esophageal and pulmonary function in patients with repaired esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Dig Dis Sci 1987; 32: 985-989.

8. Dutta HK, Mathur M, Bhatmagar V. A histopathological study of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. J Ped Surg 2000; 35: 438-441.

9. Beasley SW, Myers NA. The diagnosis of congenital tracheoesophageal fistula. J Pediatr Surg 1988; 23(5): 415-419.

10. Holman WL, Vaezy A, Postlethwait RW et al. Surgical treatment of H-type tracheoesophageal fistula diagnosed in an adult. Ann Thorac Surg 1986; 41: 453-459.

11. Katzka DA, Levine MS, Ginsberg GG, Hammod R, Katz P, Insko EK, Raffensperger EC, Metz DC. Congenital Esophageal Stenosis in Adults. Am J Gastroenterol 2000; 95: 32-36.

12. Pokieser P, Schiima W, Schober E et al. Congenital esophageal stenosis in a 21-year old man. Am J Roentgenol 1998; 170.

TULBURĂRILE MOTORII ESOFAGIENE

Anca Trifan, Carol Stanciu

Cadru nosologic

Funcția motorie a esofagului este dependentă de un control neural intrinsec și extrinsec intact, precum și de un aparat muscular esofagian normal (1).

Defectele aparatului neuromuscular esofagian care se exprimă prin simptome sunt încadrate generic în cadrul tulburărilor motorii esofagiene.

Delimitarea unor entități clare în grupul tulburărilor motorii esofagiene este deseori dificilă, existând o oarecare suprapunere între diferitele afecțiuni. Cu înmulțirea metodelor de investigație, după un entuziasm de scurtă durată, delimitarea strictă a diferitelor entități a devenit chiar mai dificilă, existând multiple caracteristici comune între acestea.

O caracteristică aparte a esofagului, care mărește complexitatea patologiei motorii a acestuia, este coexistența la nivelul său a două tipuri de musculatură cu diferite tipuri de control: în esofagul superior musculatura este striată, aflată sub controlul cortexului și trunchiului, cu capacități senzitive aproape similare cu cele ale faringelui; în esofagul inferior musculatura este netedă și se află sub controlul trunchiului cerebral, având capacități senzitive minime, iar în esofagul mediu cele două tipuri de mușchi coexistă.

Au existat numeroase încercări de a clasifica tulburările motorii esofagiene după diferite criterii, cel mai frecvent utilizate fiind localizarea anomaliei și tipul de anomalie manometrică. Dacă luăm în considerare tipul de musculatură și controlul acesteia, tulburările de motilitate esofagiană pot fi clasificate în două grupe:

- tulburări ale sfincterului esofagian superior (segmentului faringo-esofagian) și esofagului cervical;
- tulburări ale esofagului cu musculatură netedă și sfincterului esofagian inferior.

Tulburări motorii ale sfincterului esofagian superior (segmentului faringo-esofagian) și esofagului cervical

Segmentul faringo-esofagian (sfincterul esofagian superior – SES) are următoarele funcții principale:

- să se mențină închis etanș în condiții de repaus;
- să se deschidă pentru a permite pasajul bolusului;
- să participe alături de musculatura faringiană și esofagiană, în strictă coordonare cu acestea, la transportul bolusului.

Anomaliile de funcționare ale SES sunt raportate la deglutiție și etichetate ca disfagie oro-faringiană; nu trebuie însă uitată corelația strânsă, la acest nivel între deglutiție și respirație și marea probabilitate de asociere a unor simptome respiratorii.

Ca o consecință a defectului de funcționare a SES poate apărea direcționarea greșită a bolusului, rezultând regurgitația nazală sau aspirația în trahee.

Epidemiologie și etiopatogeneză

Epidemiologia tulburărilor motorii ale acestui segment este dificil de stabilit din cauza complexității condițiilor patologice ce le pot determina. Tulburările primare, idiopatice ale SES și esofagului cervical sunt insuficient definite și nu au fost subiectul studiilor epidemiologice largi, dar prevalența lor pare a fi redusă.

Deglutiția se desfășoară cu o frecvență de 40-60/oră în timpul zilei și mult mai rar în timpul nopții, producându-se fără nici un incident pentru o foarte mare varietate a meniului, volumului, temperaturii bolusului și a poziției subiectului. Perfecta funcționare a deglutiției oro-faringiene se datorează unui program central secvențial foarte bine pus la punct, care este permanent modulat de informațiile venite de la nivelul cortexului și din periferie.

Schema de funcționare a deglutiției cuprinde următoarele componente:

- centrul deglutiției situat în bulb format din nucleul *ambiguus,* nucleul tractului solitar și formațiunea reticulată; centrul este structurat din două segmente simetrice, funcționarea unuia fiind suficientă pentru desfășurarea normală a deglutiției;
- sistemul aferențelor corticale care provin de la nivelul girusului preorbitar și precentral;
- sistemul aferențelor din periferie, format din fibre ale nervilor vagi și glosofaringian, care duc informațiile prin tractul solitar;

Tabelul I

Cauzele tulburărilor motorii ale segmentului faringo-esofagian și esofagului cervical

Localizarea cauzei	Afecțiuni
Afecțiuni ale S.N.C.	accidente vasculare cerebrale paralizia pseudobulbară tumori bulbare boli degenerative scleroza amiotrofică laterală siringomielia tabesul disautonomia familială sechele poliomielită b. Parkinson
Afecțiuni ale plăcii motorii	miastenia gravis
Afecțiuni ale nervilor cranieni	afectarea nervului vag determinat de traumatisme, difterie, toxine, diabet, intervenții chirurgicale
Afecțiuni ale musculaturii striate	dermatomiozită polimiozită boală mixtă țesut conjunctiv miozită cu incluziuni distrofii musculare distrofie oculo-faringiană miopatii din hiper-, hipotiroidie, trichineloză, boli granulomatoase, hipomagnezemie, îmbătrânire
Afecțiuni locale structurale	tumori corpi străini infecții gută voluminoasă osteofite cervicale abcese retrofaringiene *webs* radioterapie diverticuli sechele postchirurgicale
Afecțiuni ale SES	Disfuncții ale tonusului de repaus *hipotonicitatea *hipertonicitatea Tulburări ale relaxării SES *absența relaxării-acalazia SES *închiderea precoce *relaxarea tardivă

- sistemul eferent, constituit din nervii cranieni V, VII, IX, XII și nervii ansei cervicale;
- sistemul efector, format din 30 perechi de mușchi striați plus mușchiul cricofaringian ce formează SES.

Orice modificare a celor 5 segmente enumerate, precum și modificări de vecinătate pot determina modificări ale motilității oro-faringiene.

Cauzele tulburărilor motilității faringo-esofagiene, ilustrate în tabelul 1, se pot clasifica în:

- afecțiuni ale sistemului nervos central;
- afecțiuni ale plăcii motorii;
- afecțiuni ale nervilor cranieni;
- afecțiuni ale musculaturii striate;
- modificări locale structurale;
- disfuncții ale SES.

Fiecare dintre aceste categorii include un grup larg de boli caracterizate însă printr-un tablou clinic, radiologic și manometric oarecum unitar. O prezentare schematică a cauzelor tulburărilor motorii faringo-esofagiene este redată în tabelul I.

Cauze centrale

Leziunile centrilor deglutiției reprezintă o treime din afecțiunile care au răsunet asupra segmentului faringo-esofagian. Cel mai frecvent disfagia apare datorită accidentelor cerebrale ce implică artera cerebelară postero-inferioară sau vertebro-bazilară (2,3). Paralizia pseudobulbară întâlnită adesea la vârstnici asociază tulburări motorii faringiene și esofagiene. Tumorile bulbare, bolile degenerative sau cele ereditare, ca scleroza amiotrofică laterală, siringomielia, tabesul prin distrugerea nucleului *ambiguus,* determină tulburări motorii faringo-esofagiene resimțite ca disfagie. În disautonomia familială apare disfagie de la vârste tinere din cauza întârzierii deschiderii SES. Sechelele postpoliomielită produc disfuncții ale elevării sistemului limbă, hioid, laringe, insuficienta închidere gloto-palatină și lipsa de deschidere a SES. Scleroza multiplă determină scăderea amplitudinii peristalticii faringiene. Boala Parkinson determină dificultăți în inițierea deglutiției și relaxare incompletă sau absentă a SES (4-8).

Afecțiunile SNC răspunzătoare de disfagie înaltă au câteva caracteristici radiologice și manometrice comune; radiologic, se descriu: retenția bolusului în sinusurile piriforme, stază, balonizarea faringelui, contracții faringiene diminuate și asimetrii de flux, iar manometric, lipsa de relaxare a SES sau relaxare asincronă cu contracția faringiană.

Afecțiuni ale plăcii motorii

Prototipul pentru aceste afecțiuni îl reprezintă *miastenia gravis* (7-9). Clinic, caracteristică este fatigabilitatea, care se instalează întâi la nivelul musculaturii oculare; disfagia este tot un simptom precoce. Simptomele sunt mai severe seara decât dimineața, la sfârșitul mesei decât la început (pentru disfagie), și se ameliorează după repaus și prostigmină. Inițierea deglutiției este ezitantă, după deglutții repetate peristaltica faringiană nu mai reușește să curețe faringele, apar staza în sinusurile piriforme, pierderea tonusului și balonizarea faringelui. La aceste modificări, care pot fi evidențiate radiologic, se adaugă și lipsa de deschidere a SES datorită forței de contracție insuficiente a mușchilor supra- și subhioidieni care nu reușesc să exercite tracțiunea necesară pentru a deschide sfincterul relaxat.

Traseul manometric poate fi normal, defectul constând în lipsa de deschidere (evidențiat radiologic), și nu de relaxare a SES.

Afecțiuni ale nervilor cranieni

Afectarea vagului din cauza unor intervenții chirurgicale, traumatisme, toxine (difteria, toxina botulinică, tetanos) și neuropatiei diabetice poate altera mecanismul deglutiției. Modificările radiologice și manometrice sunt necaracteristice (7,8).

Afecțiuni ale musculaturii striate

Afecțiunile musculaturii striate care pot afecta deglutiția sunt reprezentate de boli inflamatorii (dermatomiozita, polimiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv, miozita cu incluziuni), distrofii musculare (distrofia miotonică, distrofia oculo-faringiană), miopatii diverse determinate de hiper sau hipotiroidie, trichineloză, boli granulomatoase (sarcoidoza), hipomagneziemie, miozita interstițială, îmbătrânirea (10-19).

Bolile inflamatorii ale musculaturii striate sunt însoțite în peste 50% dintre cazuri de disfagie, gradul de severitate fiind proporțional cu afectarea musculară. Clinic, apar disfagie, aspirație în căile respiratorii superioare, tuse asociată cu deglutiția. Radiologic se observă peristaltică faringiană ineficientă, uneori se poate obiectiva aspirația; manometric, amplitudine redusă a contracțiilor faringiene, presiune bazală scăzută a SES, dar cu relaxare normală și amplitudine diminuată a peristalticii la nivelul esofagului cervical.

În distrofia miotonică se pierde complet zona de înaltă presiune a SES, acesta fiind permanent deschis.

Afecțiuni locale structurale

În algoritmul diagnostic al unei disfagii înalte trebuie luate în calcul anomaliile structurale faringo-esofagiene sau de vecinătate. Trebuie examinate prin metode specifice faringele, laringele, tiroida și coloana cervicală.

Cauzele cele mai comune care pot determina disfagie sunt reprezentate de tumori, corpi străini, infecții, compresie de o gușă voluminoasă, abcese retrofaringiene, fibroze, adenopatii și anomalii vasculare. Sechelele postoperatorii pot limita deschiderea SES prin diminuarea amplitudinii elevării laringelui datorită afectării musculaturii, întreruperii inervației sau radioterapiei. O cauză mai rar recunoscută o reprezintă osteofitele cervicale (20,21).

Un alt tip de leziuni locale structurale rar diagnosticat este cel reprezentat de membrane *(webs);* cel mai cunoscut *web* este cel localizat postcricoidian, descris în corelație cu anemia feriprivă în cadrul sindromului Plummer-Vinson (20,22). Diverticulii laterali de la nivelul membranei tiro-hioidiană sau diverticulul Zenker hipofaringian pot determina disfagie. Diverticulul Zenker este asociat cu unele tulburări motorii ale SES în sensul necoordonării relaxării sale cu contracția faringiană (23-28).

Disfuncții ale SES

SES are drept principală caracteristică tonusul de repaus și funcția de a se relaxa ca răspuns la deglutiție, disfuncțiile sale fiind la nivelul acestor două fenomene.

Disfuncțiile SES pot fi clasificate ca: a) disfuncții ale tonusului de repaus: hipotonicitate (calazia) și hipertonicitate; b) tulburări ale relaxării SES: lipsa relaxării (acalazia SES), închiderea precoce și relaxarea tardivă a SES (29).

Hipotonicitatea SES

Incidență. Etiologie

Hipotonicitatea SES, numită și calazia SES, este o tulburare motorie rară, în mod obișnuit secundară altor afecțiuni *(miastenia gravis,* distrofia miotonică, boala Parkinson) (30-33). O cauză iatrogenă posibilă este radioterapia care, în mod curios, poate afecta doar tonusul SES, și nu contracția faringiană și esofagiană. Chirurgia gâtului poate duce la hipotonicitatea SES; este interesant că miotomia cricofaringianului nu produce o reală hipotonicitate. În sfârșit, îmbătrânirea determină o reducere progresivă a tonusului SES.

Tablou clinic

Clinic, simptomele legate de scăderea tonusului SES sunt neglijabil relaționate de intrarea liberă a aerului în esofag, fenomen care duce la eructații uneori supărătoare, care pot limita viața socială a pacientului. O problemă mai deosebită o pun pacienții cu reflux gastroesofagian, la care lipsa barierei reprezentate de SES poate crea condiții în timpul somnului pentru aspirație în căile respiratorii superioare și complicații pulmonare, uneori severe (27).

Explorări diagnostice

Examenul radiologic, în incidențe laterale, poate evidenția la nivelul segmentului faringo-esofagian o coloană aerică. Manometria indică o presiune de repaus a SES mai mică de 10 mmHg.

Diagnosticul este stabilit utilizând criteriu manometric.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru hipotonicitatea SES. În cazul asocierii refluxului gastroesofagian, trebuie avută în vedere necesitatea intervenției chirurgicale antireflux.

Hipertonicitatea (spasmul) SES

Termenul de SES hipertonic sau spasm al SES a fost folosit abuziv în relație cu identația cricofaringiană *(cricopharyngeal bar)* și cu senzația de „nod în gât" *(globus hystericus).* Ipoteza că spasmul SES este substratul identației cricofaringiene sau globusului a fost infirmată de studiile manometrice atente. Surprinzător, s-a demonstrat că, în unele condiții care prezintă constant identația, de exemplu, statusul postlaringectomie, SES este mai degrabă hipotensiv (34-37). Unele condiții însoțite de hipertonicitate a SES sunt: acalazia SEI, refluxul gastroesofagian, bronhopneumopatiile cronice obstructive.

Nu sunt descrise simptome specifice presiunii crescute a SES.

Diagnosticul este eminamente manometric; o presiune a SES mai mare de 150 mmHg este considerată anormală.

Disfuncțiile relaxării SES

Disfuncțiile relaxării SES sunt afecțiuni care necesită pentru diagnostic mare expertiză și finețe de interpretare în motilitatea faringo-esofagiană. Există numeroase necunoscute și inexactități, de cele mai multe ori lipsa de deschidere a SES fiind descrisă ca lipsă de relaxare. În cadrul disfuncțiilor relaxării SES, singura entitate distinctă recunoscută este acalazia SES.

Acalazia SES

Noțiunea de acalazie SES a fost introdusă în 1950 de Asherson (38), dar a rămas în continuare o entitate complexă, dificil de definit și abordat. În ciuda numeroaselor progrese ale modalităților de investigație a segmentului faringo-esofagian, diagnosticul acalaziei SES a rămas șovăielnic, punându-se extrem de rar și numai de către echipe de specialiști în domeniul disfagiei și radiologiei segmentului faringo-esofagian, în colaborare strânsă cu neurologi.

Epidemiologie

Lipsa unui standard al diagnosticului face ca registrul mondial al cazurilor de acalazie a SES să cuprindă doar câteva zeci de cazuri. Studii epidemiologice largi nu există și, în consecință, prevalența acalaziei SES nu este cunoscută.

Etiologia nu este cunoscută.

Patogeneză

Disfuncția relaxării SES produce o piedică în calea bolusului alimentar care duce la stază în valecule și sinusurile piriforme; consecința acestei staze poate fi aspirația în căile respiratorii, cu eventuale complicații pulmonare.

Morfopatologie

Datorită rarității afecțiunii, există puține informații asupra morfopatologiei; au fost descrise hipertrofie musculară, fibroză și inflamație – modificări care ar putea determina scăderea complianței sfincteriene și limitarea deschiderii acestuia (39,40).

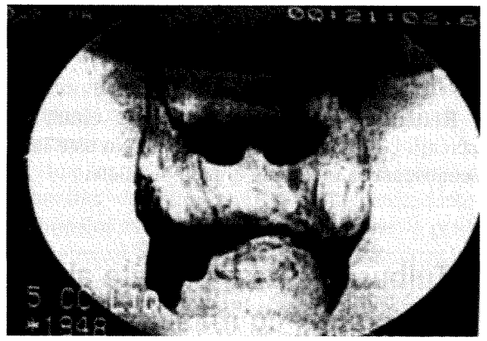
Tabloul clinic este dominat de disfagia cervicală cu o anumită coloratură; este însoțită deseori de unul sau mai multe simptome, cum ar fi tuse sau senzație de înecare în timpul alimentației, disfonie, regurgitație nazală a alimentelor. Scăderea ponderală este un element constant. Debutul simptomatologiei precedă cu 2-6 ani stabilirea diagnosticului, timp în care pacientul a consultat în medie 5 doctori.

Examenul fizic este normal.

Explorări diagnostice

Examinarea radiologică cu suspensie sau pastă de bariu cu videofluoroscopie trebuie să examineze fazele orală, faringiană și esofagiană ale deglutiției. Faza orală este normală. Se poate observa uneori reflux nazal ca urmare a închiderii insuficiente a nasofaringelui. Un element constant la majoritatea pacienților este căderea difuză a bariului direct în valecule și sinusurile piriforme. Alte elemente radioscopice utile pentru diagnostic sunt vizualizarea unor contracții faringiene viguroase, stază persistentă în valecule și sinusurile piriforme cu sau fără impresia de balonizare a faringelui (fig. 1a), deschidere insuficientă a SES, cu o cantitate minimă de bariu ajunsă în esofag, semne de aspirație în laringe (fig. 1b), uneori identație cricofaringiană (fig. 1c) care nu este însă considerată patognomonică (39,44).

Identația cricofaringiană izolată nu trebuie considerată o afecțiune – este o descriere radiologică pentru impresia lăsată de cricofaringian, la nivelul vertebrei C5-C6, evidențiată în incidențe laterale (fig. 1c). A fost multă vreme asociată cu



a

b

c

Fig. 1.
a) instantaneu videofluoroscopic (incidență postero-anterioară) care exemplifică stază în valecule și sinusurile piriforme și balonizarea faringelui;
b) instantaneu videofluoroscopic (incidență laterală) care exemplifică aspirația substanței de contrast în laringe;
c) instantaneu videofluoroscopic (incidență laterală) care exemplifică identația cricofaringiană.

acalazia SES (41-44) sau cu spasmul SES. De cele mai multe ori este asimptomatică. Studiile manometrice efectuate la cei care prezintă acest aspect radiologic au demonstrat că peristaltica faringiană, relaxarea SES și sincronizarea sunt normale. Singura anomalie a fost o presiune intrabolus crescută și un diametru maxim al SES în timpul trecerii bolusului mai mic (calculat prin studii videofluoroscopice și manometrice simultane). Această presiune crescută este prețul pentru un flux normal printr-un sfincter cu complianță scăzută (42).

Descoperirea acestei anomalii radiologice la un pacient asimptomatic nu trebuie considerată boală, dar identificarea ei la un pacient disfagic trebuie luată în considerație ca un argument pentru diagnostic de acalazie a SES.

Ca regulă, nici un pacient cu acalazie a SES nu are un examen radiologic al fazei faringiene a deglutiției normal, dar pentru identificarea anomaliilor este necesară videofluoroscopia.

Manometria faringo-esofagiană – metoda folosită și interpretată de specialiști poate evidenția una sau mai multe dintre următoarele anomalii: relaxare incompletă a SES cu presiune deglutitivă reziduală cuprinsă între 10-80 mmHg, relaxare tardivă a SES în relație cu contracția peristaltică faringiană, contracție paradoxală a SES în momentul deglutiției, o anumită lentoare cu care SES își revine la valorile predeglutitive, peristaltică faringiană anormală cu contracții prea ample sau, dimpotrivă, diminuate. Modificările manometrice sunt eterogene și nu sunt patognomonice pentru diagnosticul de acalazie a SES.

Endoscopia cu endoscop standard sau cu calibru mic prin abord transnazal trebuie efectuată pentru a exclude o leziune organică a regiunii; poate evidenția minim rezidiu în sinusurile piriforme sau aspirația în căile respiratorii, dacă se folosesc teste cu lichid colorat. Uneori introducerea endoscopului standard este imposibilă, acesta neputând depăși SES. Utilizarea abordului transnazal sau a unui fir ghid ușurează procedura.

Electromiografia cricofaringianului este folosită doar în cercetare, dar ar putea aduce date utile pentru diagnostic.

Diagnosticul pozitiv este dificil, bazându-se pe o combinație de date clinice (disfagie înaltă care asociază tuse, disfonie, bronșită, regurgitație nazală), videofluoroscopice (modificări ale tranzitului prin segmentul faringo-esofagian) și date manometrice (anomalii diverse și inconstante).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate afecțiunile ce pot determina disfagie cervicală, specificate anterior.

Evoluție. Complicații

Nu există suficiente date asupra evoluției acestei afecțiuni. Complicațiile pulmonare datorate aspirației sunt comune.

Tratamentul

Scopul tratamentului este îmbunătățirea tranzitului prin segmentul faringo-esofagian, prin scăderea rezistenței acestui segment.

Dilatarea cu bujii sau balonaș are rezultate discutabile, care par a ține mai mult de efectul placebo.

Injecția intrasfincteriană de toxină botulinică în cadranele posterioare (câte 20ui) este atractivă și are efecte favorabile pe termen scurt și mediu. Presiunea SES scade cu 40% după prima ședință de injectare. Efectul dispare la circa o lună, fiind necesară repetarea procedurii. Pe lângă inconvenientul efectului scurt, există riscul complicațiilor prin difuziunea toxinei în țesuturile vecine; se citează paralizia de corzi vocale apărută imediat după injecție, care s-a remis la câteva săptămâni.

Intervenția chirurgicală – miotomia cricofaringianului – este indicată când disfagia este importantă și asociată cu aspirație și complicații pulmonare. Rezultatele postmiotomie sunt favorabile, deși presiunea SES nu scade semnificativ (32).

Închiderea precoce a SES s-a dovedit mai mult o posibilitate teoretică decât o afecțiune reală; s-a încercat folosirea acestui mecanism pentru a explica producerea diverticulului Zenker (31), dar studiile recente infirmă această supoziție.

Relaxarea tardivă a SES este citată la pacienții cu disautonomie familială. Nu este larg recunoscută ca o entitate clinică distinctă.

Tulburările de motilitate ale esofagului cu musculatura netedă

O clasificare relativ simplă, care folosește drept criteriu doar tipul de tulburare de motilitate, este ilustrată în tabelul II.

Acalazia cardiei

Cadru nosologic

Acalazia cardiei este o tulburare motorie de etiologie necunoscută, caracterizată manometric prin relaxare insuficientă sau absentă a SEI și dispariția progresivă a peristalticii esofagiene.

Acalazia cardiei este cel mai bine studiată, cunoscută și, probabil, înțeleasă entitate dintre toate tulburările de motilitate. Termenul, care provine din latină, înseamnă deficit de relaxare și definește principala caracteristică a bolii. Principalele elemente care definesc boala sunt: incapacitatea SEI de a se relaxa corespunzător la deglutiție, creând un obstacol funcțional în calea alimentelor spre stomac, fapt care duce la dilatarea progresivă a esofagului și apariția simptomelor (disfagie, dureri precordiale, scădere ponderală). Deși este descrisă încă din 1682, de către Sir Thomas Willis, etiologia bolii nu a fost încă definită.

Epidemiologie

Acalazia cardiei este întâlnită pe toate continentele, având o incidență de aproximativ 1-4/100.000 (45-50). Date exacte asupra incidenței acalaziei sunt greu de obținut, diagnosticul fiind bazat în principal pe studii manometrice care sunt disponibile doar în centre specializate. Este în general o boală a adultului, fiind mai frecventă între 25-60 ani, dar nu este exclusă nici la vârste extreme. În cazul apariției la nou-născuți trebuie luată în considerare posibilitatea deficienței suprarenaliene familiale, care asociază acalazia și alacrimia (51).

Etiologie

Etiologia acalaziei cardiei nu este pe deplin înțeleasă, explicațiile fiind încă la nivel de supoziții.

Implicarea factorilor genetici este sugerată de situațiile, de altfel rare, când în antecedentele bolnavilor cu acalazie se recunosc rude de gradul I cu aceeași afecțiune (52-56). Sunt descrise însă suficiente cazuri de gemeni monozigoți dintre care numai unul este afectat de acalazie, fapt care se constituie în contraargument (49). Se pare că există o asociație constantă între acalazie și antigenul HLA DKw1, susținând fără dubiu cel puțin o implicare parțială a unor factori genetici sau a unui mecanism imunogenic (57,58).

Deși a fost postulată o etiologie virală, teoria a fost infirmată de studiile electronmicroscopice ale nervului vag și plexurilor intramurale care nu au evidențiat particule virale și, de asemenea, de studiile epidemiologice ce nu recunosc caracterele specifice unei infecții virale.

Morfopatologie

Există puține date asupra anatomiei patologice în acalazie. În timpul intervențiilor chirurgicale unii au raportat o îngroșare inelară la nivelul esofagului distal, infirmată însă de alți chirurgi. Cu siguranță este doar o impresie lăsată de diferența de grosime între corpul esofagian dilatat, subțiat și SEI contractat tonic (59-61).

La examenul macroscopic esofagul este dilatat simetric la debut, iar în stadiile tardive, dilatarea este extremă, mai mult, esofagul se alungește și capătă o cudură spre dreapta, îmbrăcând ceea ce se numește o configurație sigmoidiană. Un esofag acalazic poate reține 1-2 litri de lichid.

Examenul microscopic a indicat o reducere importantă a plexului intramural și a celulelor ganglionare; s-a crezut la început că această caracteristică este o falsă impresie datorată dilatației esofagului și separării mecanice a plexului. Studii ulterioare au confirmat însă o scădere a numărului celulelor ganglionare în esofagul distal proporțională cu durata bolii; după 10 de evoluție aceste celule dispar în totalitate (62-68).

În cazul unor pacienți cu acalazie s-au identificat corpi Lewy (incluziuni hialine sferice considerate leziunea histopatologică caracteristică bolii Parkinson) la nivelul plexurilor intramurale (65). Se descriu și aspecte caracteristice inflamației: prezența izolată de limfocite T, eozinofile, mastocite.

Microscopia electronică a identificat în plus leziuni ale nervului vag: degenerarea tecii de mielină, rupturi ale membranelor axonale, modificări tipice degenerării de tip walerian după transecția nervoasă (62,64). De asemenea, la unii pacienți cu acalazie s-au descris modificări degenerative la nivelul centrilor dorsali ai vagului, în sensul micșorării numărului de corpi neuronali, fragmentării

Tabelul II

Clasificarea tulburărilor de motilitate ale esofagului cu musculatura netedă

Tipul tulburării de motilitate	*Localizare SEI*	*Localizare corp esofagian*
Hipomotilitate	Relaxări tranzitorii ale SEI SEI hipotensiv	Amplitudinea undelor peristaltice redusă Absența peristalticii esofagiene
Hipermotilitate	Acalazia	Tulburări spastice –Spasm difuz esofagian –Tulburări spastice nespecifice *(nutcraker,* SEI hipertensiv)

și disoluției materialului nuclear. Aceste modificări extraesofagiene au fost destul de dificil de explicat și au fost considerate uneori drept secundare modificărilor vagului și plexurilor mienterice.

Patogeneză

Anomaliile principale în acalazia cardiei, care definesc boala, sunt relaxarea anormală sau absentă a SEI și pierderea progresivă a capacității peristaltice a esofagului. Substratul acestora pare a fi o pierdere a funcției neuronilor inhibitorii. Răspunsul anormal, exagerat la unii stimuli farmacologici, de exemplu un analog al acetilcolinei – acetil-beta-methacolina (Mecholyl) sau creșterea neașteptată a presiunii SEI la administrarea de colecistokinină – sunt considerate consecința denervării de tip inhibitoriu (68-74).

Din punct de vedere funcțional acalazia reprezintă o obstrucție a esofagului și pierderea funcției corpului esofagian de a se contracta peristaltic și de a împinge bolusul în stomac. Consecința acestor aspecte este imposibilitatea alimentelor de a trece în stomac și acumularea acestora în esofagul necompliant la debutul bolii, fenomene care vor fi resimțite de pacient ca disfagie, durere și regurgitație. Pe măsură ce esofagul se dilată și devine un adevărat rezervor, simptomele sunt de obstrucție cronică.

Fiziopatologic, elementele anormale sunt definite cel mai bine manometric, ele constând în anomalii motorii ale SEI și corpului esofagian.

Anomalii motorii ale SEI

În mod normal SEI este contractat în repaus, realizând o presiune de 15-25 mmHg, și se relaxează în timpul deglutiției, înainte ca unda peristaltică să ajungă la acest nivel. În acalazie, presiunea SEI de repaus poate fi normală, crescută (la marea majoritate a pacienților presiunea este în jur de 30 mmHg) sau scăzută la o minoritate de pacienți la care se discută și o posibilă etiologie legată de boala de reflux. Trebuie specificat că o presiune SEI mai mare decât normalul nu impune diagnosticul de acalazie și absența acestui element nu-l exclude.

Absența relaxării complete la deglutiție cu existența unei presiuni reziduale este elementul definitoriu al acalaziei. În timpul deglutiției, SEI la un pacient acalazic se relaxează incomplet sau deloc, alimentele neputând să treacă nestingherit în stomac; este necesar să se acumuleze o cantitate suficientă pentru a produce o presiune hidrostatică adecvată care să învingă presiunea restantă a SEI pentru a trece în stomac.

Răspunsul SEI la agenți colinergici, ca Mecholyl sau Betanecol, este de creștere semnificativă a presiunii, fapt care probează denervarea de tip inhibitoriu. Acest test fiind însoțit de dureri toracice importante, se folosește foarte rar în practică, doar pentru diferențierea esofagului din sclerodermie de cel acalazic (69).

Anomalii motorii ale corpului esofagian

Defectul de golire a esofagului datorat insuficientei relaxări a SEI este amplificat de absența forței peristaltice de propulsare a esofagului; în acalazie peristaltica, cel puțin în regiunea musculaturii netede, este absentă, fiind înlocuită de unde aperistaltice, uneori de mare amplitudine (în acalazia așa numită „viguroasă"), care nu sunt eficiente în împingerea bolusului, ci determină fragmentarea acestuia. După ani de evoluție chiar undele aperistaltice dispar pe toată lungimea esofagului.

Tablou clinic

Boala debutează între a treia și a cincea decadă de viață, afectând în mod egal femeile și bărbații. Simptomele bolii sunt considerate caracteristice, putând orienta diagnosticul în mai mare măsură decât examenul clinic, care este nesemnificativ.

Simptomatologia se încadrează în sindromul esofagian, având unele particularități.

Disfagia este simptomul principal al acalaziei, apărând în general primul și fiind prezent în peste 90% dintre bolnavii cu această afecțiune. La prezentarea la medic, simptomul are o durată în medie de 2 ani; rar, el poate îmbrăca un caracter acut, fiind precipitat de un stres. Disfagia este atât pentru solide, cât și pentru lichide; uneori este mai importantă pentru lichide, având caracterul de „disfagie paradoxală". Deși în mod clasic este asociată cu acalazia, disfagia paradoxală este prezentă la mai puțin de jumătate din bolnavi. Bolnavul cu acalazie poate descrie în mod unic locul în care resimte obstacolul, anume în regiunea apendicelui xifoid. Un aspect particular pe care o anamneză atentă îl poate releva este ameliorarea disfagiei la adoptarea unor poziții de către bolnav: ridicarea brațelor, îndreptarea spatelui, manevra Valsalva. De asemenea, disfagia se ameliorează când pacientul consumă băuturi carbogazoase în timpul mesei, probabil prin creșterea presiunii intraesofagiene și forțarea SEI. Stresul agravează disfagia, aspect necaracteristic pentru acalazie.

Durerea toracică anterioară localizată în regiunea retrosternală, cu iradiere uneori în umeri, spate, mandibulă, cu oarecare relație cu masa, este un simptom care apare de la debutul bolii când esofagul este necompliant; odată cu dilatarea esofagului, durerea tinde să se amelioreze. Aceasta apare la cca jumătate din bolnavi și poate avea un caracter intermitent colicativ („colica esofagiană"), uneori declanșat de alimentație sau se declanșează noaptea, trezind pacientul din somn. Dominarea tabloului clinic de către durere este rară, sugerând mai degrabă tipul de acalazie „viguroasă". Apariția unei odinofagii, tardiv în evoluția bolii trebuie să ridice suspiciunea unei infecții cu *Candida albicans.*

Pirozisul este un simptom neașteptat în acalazie, caracteristic refluxului gastroesofagian, care are ca substrat exact reversul defectului din acalazie, și anume relaxările complete, de prea mare durată, nelegate de deglutiție, numite relaxări tranzitorii ale SEI.

Studiile manometrice și pH-metrice efectuate pacienților cu acalazie au demonstrat absența relaxărilor tranzitorii ale SEI și existența unor perioade de scădere a pH-ului esofagian care nu par a fi datorate refluxului, ci probabil fermentării resturilor alimentare stagnate în esofag și producerii de acid lactic. Existența pirozisului pentru perioade lungi de timp înainte de apariția acalaziei a sugerat ideea că refluxul cronic ar putea fi cauza afecțiunii la un subset de pacienți (cei cu presiune SEI redusă) (75,76).

Regurgitația apare când esofagul este suficient de dilatat pentru a reține o cantitate mare de alimente și constă în eliminarea de alimente ingerate cu multe ore înainte, nedigerate, amestecate cu o cantitate mare de salivă, dar nu cu acid sau bilă. Regurgitația constituie un element caracteristic acalaziei și se întâlnește la 60-90% dintre pacienți. Uneori pacienții o relatează ca „vărsătură", dar anamneza trebuie să scoată în evidență absența elementelor caracteristice vărsăturii. Poate apărea și noaptea, bolnavii trezindu-se cu perna plină de materialul regurgitat; ca urmare, încearcă să o evite și adoptă o poziție semișezândă. În unele cazuri, pacienții își provoacă regurgitația pentru a micșora senzația de apăsare toracică.

Sughițul, urmare a stimulării terminațiilor vagale de către esofagul dilatat, apare de obicei în timpul meselor și dispare după ce alimentele reușesc să treacă în stomac sau după regurgitație.

Simptomele pulmonare sunt secundare stazei esofagiene, regurgitării și aspirației în arborele traheobronșic; în mod excepțional sunt primele manifestări ale acalaziei cardiei. Se manifestă prin tuse nocturnă asociată cu *wheezing* și senzație de înecare. Rareori, în caz de dilatare extremă a esofagului, poate apărea stridor. Afectarea pulmonară se traduce prin bronșite, pneumonii sau chiar abces pulmonar. Apariția simptomelor pulmonare obligă la stabilirea indicației pentru tratament chirurgical (77-80).

Scăderea ponderală nu este impresionantă, contrastând cu disfagia. Ea este corelată cu disconfortul toracic care de obicei cedează odată cu dilatarea esofagului. Scăderea ponderală poate deveni semnificativă după ani de evoluție, când golirea esofagului este compromisă total și constituie indicație chirurgicală.

Examenul obiectiv este normal, în absența complicațiilor pulmonare.

Se poate practica un test simplu, utilizat însă rar, și anume măsurarea timpului de ajungere a unui bolus lichid în *stomac (splashdown-time):* medicul plasează stetoscopul în regiunea epigastrică, după care comandă pacientului să înghită un pahar cu apă; se măsoară timpul de la deglutiție până în momentul în care aude un zgomot accentuat, dat de creșterea peristalticii gastrice când apa ajunge în stomac. Valoarea normală este de mai puțin de10 secunde, în acalazie fiind mai mare.

Explorări diagnostice

Examenul radiologic

Radiografia toracică poate prezenta modificări în cazuri de dilatație extremă a esofagului: lărgirea mediastinului, contur dublu pe dreapta în afara mediastinului, nivel hidroaeric corespunzător treimii medii a esofagului, absența camerei cu aer a stomacului.

La nivelul câmpurilor pulmonare mijlocii se pot observa imagini de condensare determinate de aspirație.

Studiile radioscopice baritate pun în evidență o fază orofaringiană a deglutiției normală și peristaltică, prezentă pe primii câțiva cm ai esofagului, după care bolusul baritat nu poate fi propulsat, eventual este fracționat, „plimbat" în sus și în jos, de către unde nonperistaltice ineficiente de tip terțiar sau, pur și simplu, stă în corpul esofagian. SEI nu se relaxează ca răspuns la deglutiție, bolusul trece în cantități mici în stomac sau nu reușește deloc să treacă cardia. Când s-a realizat umplerea esofagului se pot observa diferite grade de dilatație a corpului esofagian și îngustarea simetrică, regulată, în regiunea terminală (pe 1-4 cm) care îmbracă aspect de „cioc de pasăre", aspect considerat caracteristic pentru acalazie (fig. 2). Când dilatarea este extremă esofagul devine tortuos, semănând cu sigmoidul. La administrarea de nitrit de amil, un relaxant al musculaturii netede, se poate observa relaxarea SEI. Examenul radiologic baritat, deși este o metodă utilă pentru diagnostic, are o

sensibilitate doar de 66% în cazurile incipiente, cu dilatație esofagiană minimă.

Endoscopia este o metodă obligatorie de investigație a pacientului cu acalazie, chiar în condițiile unui examen radiologic tipic. Evaluarea endoscopică urmărește în primul rând excluderea altor afecțiuni care mimează acalazia și în al doilea rând examinarea mucoasei esofagiene, înainte de stabilirea metodei terapeutice. Endoscopia nu reușește să pună diagnosticul de acalazie în peste o treime din cazurile fără dilatație și cu stază severă. La bolnavii cu dilatație importantă, endoscopistul recunoaște dilatația, prezența lichidelor sau alimentelor restante și eventual modificări de esofagită, în cazul unei staze de durată. SEI are aspect contractat, ca un ac de gămălie, dar care poate fi depășit cu o ușoară insuflație, fără probleme. Examinarea joncțiunii esogastrice directă și prin retroflexie trebuie să fie foarte atentă, pentru a exclude o leziune stenozantă sau o tumoare; dificultatea constă în faptul că tumorile care dau tabloul de acalazie sunt infiltrative și dificil de recunoscut. Existența unei hernii hiatale, deși rară în asociație cu acalazia, trebuie consemnată pentru a fi luată în considerație la stabilirea metodei de tratament. În cazul în care se suspectează o infecție cu *Candida albicans,* este necesară prelevarea de biopsii pentru a trata și preveni posibila diseminare în mediastin, în eventualitatea nefastă a unei perforații în timpul dilatării pneumatice. Endoscopia este destul de dificilă tehnic în cazul unui esofag tortuos, mult dilatat, cu stază abundentă, când cardia este greu de identificat.

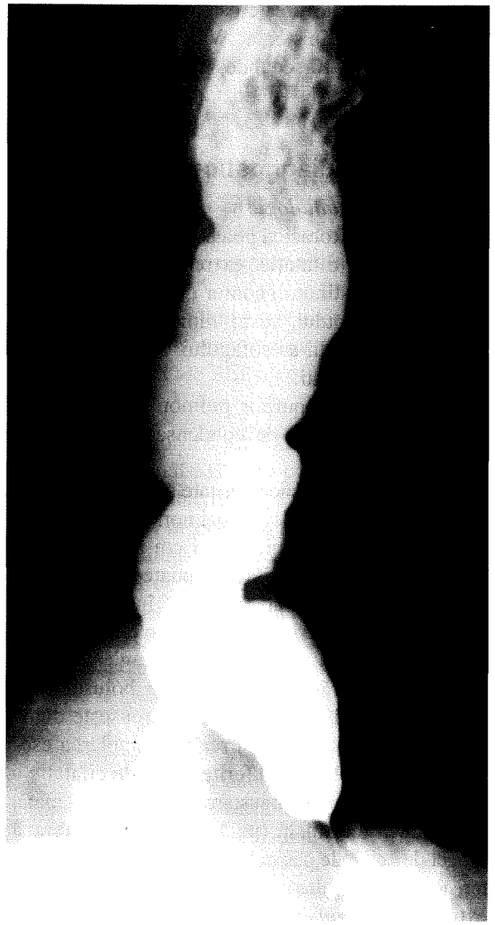


Fig. 2. Examen radiologic baritat în acalazia cardiei care exemplifică aspectul tipic de efilare regulată pe ultimii cm ai esofagului, îmbrăcând aspectul de „cioc de pasăre".

Manometria esofagiană este explorarea paraclinică de bază în diagnosticul acalaziei. Aspectele cheie ale traseului manometric sunt absența sau insuficienta relaxare a SEI, ca răspuns la deglutiție și absența peristalticii esofagiene normale în regiunea de mușchi neted (fig. 3); alte modificări manometrice ce pot fi identificate în acalazie sunt presiunea de repaus a SEI la limita superioară a normalului sau mai mare și presiunea intraesofagiană de repaus pozitivă. Sfincterul

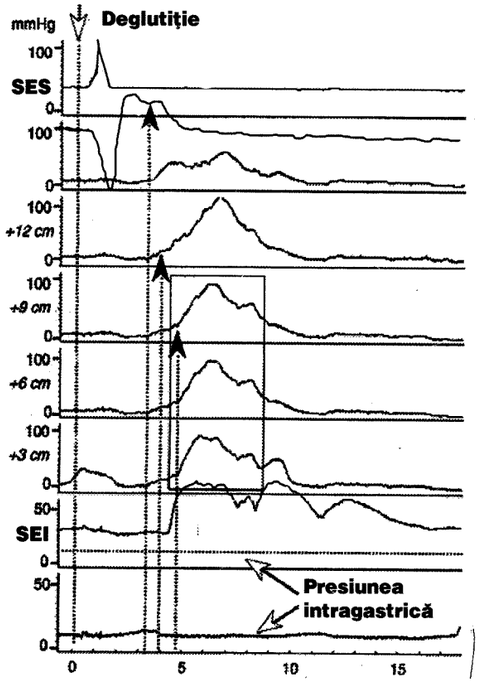


Fig. 3. Trasee manometrice cu o poartă de înregistrare în faringe, una la nivelul SES, 4 porți la nivelul corpului esofagian, una la nivelul SEI și ultima la nivelul stomacului, care exemplifică modificările manometrice în acalazia cardiei.

esofagian superior este normal; uneori se poate constata o creștere a presiunii bazale a SES, ca răspuns la presiunea intraesofagiană crescută. Trasee similare se pot obține la bolnavii cu sclerodermie, la care însă testele farmacodinamice nu produc nici un efect (63).

Testele manometrice farmacologice cu mecholyl, bethanecol sau colecistokinină produc la bolnavii cu acalazie creșterea pronunțată a presiunii SEI, fără producerea unei peristaltici. Acest fenomen ajută la diferențierea de sclerodermie, unde aspectul manometric este similar în condiții nestimulate, dar în care substanțele menționate nu produc nici un efect.

Nu întotdeauna se observă toate elementele caracteristice pe traseul manometric; uneori SEI se relaxează normal ca amplitudine, dar pentru o perioadă mai scurtă, alteori peristaltica poate fi prezentă, dar de mică amplitudine. Peristaltica esofagiană este în general absentă, fiind înlocuită de contracții aperistaltice de amplitudine diferită, în funcție de tipul de acalazie: amplitudine mică sau similară cu cea a peristalticii normale, în acalazia clasică sau unde de mare amplitudine repetitive, cu vârfuri multiple, în acalazia viguroasă. O proporție mai mică de 20% din unde își poate păstra caracterul peristaltic.

Manometria este standardul diagnosticului de acalazie, fiind de neînlocuit mai ales în cazurile în care examenul radiologic nu este tipic. Trebuie menționat că în acalazie este uneori dificilă trecerea cateterului de motilitate prin cardia, pentru aceasta fiind necesar ghidajul radiologic.

Scintigrafia esofagiană evidențiază întârzierea transportului bolusului – marcat cu un radiotrasor – prin esofag, până în stomac sau chiar absența trecerii acestuia în stomac; nu este necesară pentru diagnostic, în cazurile tipice. Este folosită pentru urmărirea tratamentului sau la pacienți atipici. Nu este specifică acalaziei.

Forme clinice

Acalazia clasică se referă la tabloul clasic clinic, radiologic și manometric.

Acalazia viguroasă are simptomatologia dominată de durere care nu se ameliorează după 1 an, iar manometric de contracții aperistaltice sau întâmplător periastaltice (< 40% din unde), de mare amplitudine. Unii autori consideră această formă o modalitate de tranziție între spasmul esofagian difuz și acalazia clasică.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv (tabelul III)

Diagnosticul de acalazia cardiei trebuie suspectat la orice bolnav cu disfagie pentru solide și lichide sau disfagie paradoxală instalată lent, cu evoluție uneori intermitentă, însoțită de regurgitații de alimente și salivă, uneori dureri și sughiț. Diagnosticul este confirmat de examenul radiologic baritat care evidențiază lipsa peristalticii, dilatarea esofagului și aspectul efilat pe ultimii cm ai esofagului („cioc de pasăre") și de examenul manometric care indică insuficiența sau absența relaxărilor SEI și absența peristalticii în două treimi inferioare ale esofagului. În plus, este necesar ca endoscopia digestivă superioară să indice o cardie ușor permeabilă și să infirme o pseudoacalazie determinată de o tumoare situată la joncțiunea gastroesofagiană.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al acalaziei trebuie făcut cu alte afecțiuni care mimează tabloul clinic al acestei boli (81-88).

Pseudoacalazia

Prioritară pentru clinician trebuie să fie excluderea unui grup de afecțiuni maligne care produc, prin diferite mecanisme, o entitate clinică similară cu acalazia, numită pseudoacalazie. O pseudoacalazie nonneoplazică poate apărea și

Tabelul III

Elemente diagnostice pentru acalazia cardiei

CRITERII	MAJORE	MINORE
Clinice	disfagie ptr. solide și lichide	regurgitație, durere toracică
Radiologice	aspect „cioc de pasăre", deschidere incompletă SEI absența peristalticii primare golire esofagiană întârziată	esofag dilatat cu sau fără aspect pseudosigmoidian
Manometrice	relaxarea SEI absentă sau insuficientă absența peristalticii în 2/3 inferioare esofag	presiunea bazală SEI crescută presiune intraesofagiană pozitivă peristaltică de mică amplitudine
Endoscopice	cardia trecută cu ușurință	esofag dilatat stază SEI contractat care nu se relaxează la insuflație

printr-un proces infiltrativ al cardiei și/sau plexurilor intramurale în cadrul sarcoidozei și amilodozei (87,88).

Manifestările esofagiene se produc fie prin infiltrarea segmentului distal al esofagului de către tumoare, formând un segment stenozat, fie prin infiltrarea de către celulele maligne a plexului mienteric, modificând inervația postganglionară; în cazuri rare se descrie o interacțiune a celulelor maligne cu plexul mienteric, fără infiltrare directă.

Tipurile de tumori care pot produce pseudoacalazie, în ordinea frecvenței, sunt următoarele: adenocarcinomul gastric (peste 60% dintre cazuri), cancerul esofagian scuamos, limfoamele, cancerul pulmonar, pancreatic, prostatic, hepatocelular, colonic și mezoteliomul pleural. Clinic, trebuie suspectată o pseudoacalazie când debutul este după 50-60 de ani, durata simptomelor este scurtă, scăderea ponderală este de mai mult de 7 kg. Manometria nu poate diferenția acalazia de pseudoacalazie, modificările fiind similare. Examenul radiologic poate evidenția unele neregularități la nivelul cardiei, dar sunt nespecifice, putând fi observate și la cei cu acalazie idiopatică; testul cu nitrit de amil la cei cu tumori ce se comportă ca stricturi nu produce relaxarea observată la cei cu acalazie idiopatică (81).

Examenul endoscopic cu biopsierea oricărei anomalii trebuie să fie regula pentru diagnosticul diferențial al acalaziei.

Computer-tomografia, indicată doar când există o suspiciune de pseudoacalazie, poate adăuga date utile.

O metodă de mai mare specificitate pentru diagnosticul diferențial al acalaziei este ecoendoscopia care, în forma idiopatică, poate evidenția doar îngroșarea păturii ecodense corespunzătoare musculare proprii.

Boala Chagas

Un tablou clinic, radiologic și manometric care se suprapune pe cel al acalaziei apare în boala Chagas, afecțiune care este consecința infecției cu un parazit, *Tripanosoma cruzi*. Este o afecțiune frecventă în America de Sud și rară în America de Nord. Substratul manifestărilor acestei afecțiuni este distrugerea plexurilor mienterice din esofag, dar și din restul organelor tubulare; tabloul clinic și paraclinic al interesării esofagiene se suprapune pe cel al acalaziei idiopatice. Cheia diagnosticului diferențial este asocierea în boala Chagas a megaduodenului, megacolonului și megaureterului.

Tulburările motorii esofagiene de tip spastic

O altă categorie de afecțiuni cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial constituie tulburările de motilitate de tip spastic, reprezentatul principal fiind spasmul difuz esofagian (SDE) (tabelul IV).

Clinic, sunt descrise similarități, mai ales cu forma de acalazie viguroasă, existând totuși o predominanță a durerii toracice anterioare în spasm și a disfagiei în acalazie. Manometria evidențiază relaxarea insuficientă sau absentă a SEI și indică diagnosticul de acalazie. Potrivit unor opinii, spasmul difuz esofagian poate fi o etapă evolutivă spre acalazie (87).

Tabelul IV

Diagnosticul diferențial între acalazia cardiei și spasmul difuz esofagian

Criteriu	***Acalazia cardiei***	***Spasm difuz esofagian***
Clinic (simptom major)	disfagie	Durere
Radiologic	„cioc de pasăre", aperistaltică, golire întârziată	Contracții terțiare +/- aspect „tirbușon"
Manometric	Relaxare absentă sau insuficientă a SEI Absența peristalticii în 2/3 inferioare a esofagului	Contracții aperistaltice de mare amplitudine, multivârf, repetitive

Evoluție și complicații

Evoluția bolii este îndelungată și lentă, cu agravarea insuficienței evacuatorii esofagiene și creșterea stazei, fenomene care conduc la dilatarea extremă a esofagului. Se pot descrie, în mod didactic, trei stadii în evoluția acalaziei: hiperkinetic, hipokinetic și akinetic. Aceste stadii definesc evoluția de la un esofag cu dilatație minimă, la nivelul căruia se recunosc contracții aperistaltice nonpropulsive, uneori cu amplitudine mare și care reușește să se golească aproape complet, până la esofagul cu aspect pseudosigmoidian, aton, tortuos, cu stază abundentă, lipsit de orice activitate motorie. În evoluție pot apărea următoarele complicații:

Complicații esofagiene

Esofagita are ca simptom principal pirozisul și apare din cauza iritației produse de staza de lungă durată, producerii de acid lactic și infecției cu *Candida albicans*. Când este severă se poate complica cu hemoragie digestivă superioară, stenoză și metaplazie.

Cancerul esofagian este de până la șapte ori mai frecvent la pacienții cu acalazie cu evoluție îndelungată; staza și iritația cronică sunt, probabil, factorii de risc. La bolnavii cu acalazie tumoarea devine simptomatică când are dimensiuni suficient de mari pentru a putea obstrua lumenul esofagian mult dilatat și, ca urmare, diagnosticul este în general tardiv. Riscul de cancer esofagian la un bolnav acalazic, deși mai mare decât la populația generală, nu este suficient de ridicat pentru a susține o metodă de supraveghere.

Complicații extraesofagiene

Complicații pulmonare – aspirarea materialului stagnant din esofag în căile respiratorii determină apariția tusei cu expectorație în timpul nopții. Rar, apar infiltrate pulmonare sau chiar abcese. Apariția simptomelor pulmonare face necesară intervenția chirurgicală.

Scăderea ponderală cu malnutriție consecutivă este rezultatul unei evoluții de lungă durată a acalaziei netratate.

Prognostic

Prognosticul acalaziei idiopatice, deși grevat de complicații, este în general benign.

Tratament

Tratamentul ideal constă în restabilirea funcției normale a plexurilor mienterice, fapt care determină reapariția peristalticii esofagiene și a relaxării normale a SEI. Practic, tratamentele disponibile sunt paliative, propunându-și doar ameliorarea golirii esofagiene prin micșorarea rezistenței determinate de SEI contractat (gradientul presional), diminuarea simptomelor și a complicațiilor. Există mai multe posibilități de tratament, care se bazează pe două categorii de mecanisme: relaxare musculară și dilacerare (rupere) musculară. Nu există consens în ceea ce privește cea mai bună metodă de tratament, ea fiind stabilită în funcție de particularitățile fiecărui caz (79).

Tratamentul care folosește drept principiu miorelaxarea are două variante: agenți ce determină relaxarea mușchiului neted, independent de integritatea plexului mienteric, și toxina botulinică, cu administrare locală la nivelul cardiei.

Tratamentul farmacologic miorelaxant testat și utilizat pe scară largă, cu mai mult sau mai puțin succes, este reprezentat de agenți anticolinergici (atropina), nitrat de amil, teofilina, agoniști beta-2-adrenergici, nitrați (dintre care isosorbit dinitratul este cel mai utilizat), blocanții de calciu (nifedipina, diltiazem, verapamil) (89-92).

Dintre toți agenții farmacologici, nitrații și blocanții de calciu s-au dovedit a fi cei mai eficace, producând scăderea presiunii SEI cu 30-70% pentru 30-90 minute după administrarea sublinguală și consecutiv ameliorarea simptomatologiei. Dozele uzuale sunt de 5-10 mg pentru isosorbid dinitrat și 10-40 mg pentru nifedipină. Un inconvenient major al acestui tip de tratament îl reprezintă efectele adverse: flush, cefalee, amețeli, lipotimie, uscăciunea mucoaselor, reacții alergice, edeme periferice, care pot determina întreruperea tratamentului. Efectele benefice ale tratamentului farmacologic, deși notabile în primele luni, dispar după o durată medie de 7 luni. Acest tip de tratament este indicat în formele incipiente și la bolnavii care refuză sau au contraindicații pentru dilatare sau chirurgie.

Toxina botulinică cu administrare intrasfincteriană este o metodă relativ recent intrată în practică în tratamentul acalaziei. Ea face parte de mulți ani din arsenalul terapeutic al neurologului, fiind utilizată cu succes în tratamentul afecțiunilor spastice ale musculaturii striate (93-98). Mecanismul de acțiune al acesteia constă în blocarea eliberării acetilcolinei la nivel presinaptic. Efectele în acalazia cardiei sunt reprezentate de scăderea presiunii SEI dependentă de inervație fără influențarea componentei presionale determinată miogenic, care este responsabilă de 30% din tonusul sfincterului.

Metoda de tratament este foarte facilă, constând în injectarea la nivelul sfincterului, cu ajutorul unui ac de sclerozare introdus pe canalul de biopsie al endoscopului standard, sub viziune directă, a 80 ui toxină botulinică, repartizată egal în cele patru cadrane. Nu are efecte adverse, iar răspunsul la tratament pe termen scurt și mediu este bun. Dezavantajul constă în necesitatea repetării administrării, deoarece efectul scade sau dispare după 6-18 luni. Frecvența tratamentului este dictată de reapariția simptomatologiei. Încercările de a injecta doze mai mari nu au adus nici un beneficiu în ceea ce privește magnitudinea sau durata răspunsului. Este recomandată la pacienții care au contraindicații pentru dilatare și chirurgie, în general bătrâni cu afecțiuni cardiopulmonare severe.

Tratamentul care folosește drept principiu dilacerarea musculaturii SEI se poate efectua prin dilatare sau chirurgical.

Dilatarea cu bujii (sonde Savary) cu diametru mare nu a adus beneficii pacienților decât eventual pentru câteva ore sau zile, motiv pentru care nu se recomandă.

Dilatarea pneumatică este metoda de elecție în numeroase centre, fiind considerată cea mai eficace și mai sigură (99-105). Principiul metodei constă în dilacerarea musculaturii SEI prin dilatarea energică a esofagului cu ajutorul unui balon cilindric, inextensibil, cu diametru cuprins între 3 și 4 cm, cu lungime de aproximativ 12 cm, prevăzut cu markeri radio-opaci. Se folosesc mai multe tipuri de dilatatoare: Brown-McHardy, Hurst, Witzel, Rigiflex, ultimul fiind cel mai popular.

Metoda de dilatare este relativ simplă. Pacientul, după un post de 12 ore, eventual după aspirația esofagului cu o sondă de calibru mare când acesta este mult dilatat, sedat sau nu, în funcție de preferința endoscopistului (în centrul nostru preferăm efectuarea dilatării fără sedare), este așezat în poziția standard pentru endoscopie – decubit lateral stâng; se efectuează endoscopia, se introduce firul ghid pe canalul de biopsie și se poziționează în antru, după care se retrage endoscopul lăsând pe loc firul ghid (prin manevra de retragere a endoscopului cu câte 1cm cu introducerea firului ghid în același timp, pe aceeași distanță). Se introduce apoi pe firul ghid balonul Rigiflex; poziționându-l sub control fluoroscopic, se folosesc drept repere bolta diafragmului, reperele radioopace situate la capetele balonului și „talia" formată de SEI contractat prin amprentarea balonului semiumflat. Poziția corectă este atunci când „talia" balonului este la mijlocul său. Se gonflează balonul până când dispare „talia", la o presiune cuprinsă între 360-760 mmHg și se menține umflat între 4 sec și 60 sec. Parametrii presionali și durata nu sunt standardizate și nu par a avea o influență asupra rezultatului procedurii. După degonflare, se retrage balonul cu tot cu firul ghid; se pot observa striuri de sânge pe balon, elemente considerate în general markeri de dilatare eficientă. Îmbunătățirea rezultatelor cu o rată mai mică a complicațiilor se obține printr-o variantă a tehnicii care constă în repetarea acesteia cu baloane de diametre crescânde, de la 3 la 4 cm.

Supraveghere postdilatare. Complicații – se urmărește strict bolnavul timp de 4-6 ore, monitorizând simptomele (durere), temperatura și tensiunea arterială. Unii endoscopiști recomandă de rutină un examen radiologic cu substanță de contrast hidrosolubilă administrată eventual printr-un tub plasat în esofagul mediu, pentru identificarea posibilelor perforații. Dacă perforația este exclusă, pacientul își reia alimentația la 6 ore după procedură și poate fi externat în aceeași zi. În cazul în care o perforație de mici dimensiuni este identificată sau chiar numai suspectată, se interzice complet aportul p.o., se instituie nutriție parenterală, se administrează antibiotice cu spectru larg, inhibitori de pompă de protoni, urmărindu-se atent evoluția clinică. Orice înrăutățire a simptomelor face necesar consultul chirurgical. În general, perforațiile de mici dimensiuni se rezolvă medical. În cazul rar al unei perforații importante cu comunicare între cavitatea esofagiană cu mediastinul, cavitatea pleurală sau pericardică se recomandă intervenție chirurgicală de urgență; de cele mai multe ori se realizează atât repararea defectului, cât și miotomia. Perforația este cea mai severă complicație a dilatării pneumatice, dar este suficient de rară – 1-5% – pentru a nu considera tehnica foarte riscantă (95,96). Alte complicații ale dilatării pneumatice sunt hemoragia (în general, limitată la striurile de pe balon) și refluxul gastroesofagian. Refluxul postdilatare este rareori o problemă, sub 3% din cei dilatați pneumatic necesită tratament cronic pentru această complicație. Totuși, posibilitatea refluxului cu complicațiile sale pe termen lung (stricturi, esofag Barrett, adenocarcinom) nu trebuie eludată. Mortalitatea asociată cu dilatarea pneumatică este foarte rară (sub 0,2%) (95,96,97).

Rezultatele dilatării sunt judecate cel mai bine în funcție de simptomatologia bolnavului, aceasta ameliorându-se în proporții cuprinse între 65 și 98% dintre cazuri. În caz de insucces, se poate repeta de 2-3 ori dilatarea. Cel mai bun parametru predictor care definește succesul pe termen lung este scăderea presiunii SEI la o valoare de sub 10 mmHg. O presiune a SEI de 20 mmHg definește o dilatare ineficientă, caz în care se indică repetarea acesteia cu un balon cu diametru mai mare. Dilatarea pneumatică este cel mai puțin eficace la tineri și la cei cu o durată a simptomelor scurtă; gradul de dilatare și tortuozitate a esofagului nu afectează răspunsul.

Indicații. Contraindicații – deși nu există un consens în ceea ce privește tehnica ideală, având în vedere riscul mic, prețul relativ redus al procedurii, eficacitatea bună a terapiei, se recomandă, acolo unde există experiență, ca primă intenție în tratamentul acalaziei, dilatarea pneumatică (95,105).

Aceasta este indicată la orice bolnav cu acalazie simptomatică care nu are contraindicații absolute – pacient muribund, infarct miocardic recent, pacient necooperant – sau relative: esofag pseudosigmoidian, diverticul epifrenic, miotomie anterioară, hernie hiatală de mari dimensiuni, copii. În cazul unui pacient foarte tânăr care are șanse mai mici de răspuns bun pe termen lung se recomandă miotomia chirurgicală, de preferință laparoscopică.

Tratamentul chirurgical (miotomia) implică efectuarea unei miotomii anterioare de-a lungul SEI – secțiunea longitudinală a fibrelor musculare circulare (tehnica Heller) – asociată cu o tehnică antireflux (Nissen, Tourpet, Dorr) (106-115). Până nu demult, această intervenție se putea efectua doar clasic, prin abord larg fie toracic, fie abdominal. Abordul transabdominal limitează miotomia proximal la maximum 1-2 cm. Abordul transtoracic, preferat de cele mai multe ori, permite miotomia proximală până la nivelul vaselor pulmonare, limitând-o pe cea intragastrică. Rezultatele pe termen scurt și lung sunt excelente, cu ameliorarea simptomatologiei la peste 90% dintre pacienți (111-4). Inconvenientele metodei sunt durata spitalizării de cel puțin 7-10 zile, riscurile legate de actul operator și anestezie, prețul ridicat (109). La acestea se adaugă o mortalitate de 1%. O altă problemă o reprezintă refluxul gastroesofagian, care poate apărea în 10% dintre cei la care abordul a fost transtoracic și 22% în cazul abordului transabdominal, motiv pentru care se indică asocierea tehnicii antireflux ca regulă.

Chirurgia laparoscopică – minim invazivă – a revoluționat indicația tratamentului chirurgical în acalazia cardiei (112,116-122). Acolo unde există disponibilități și competență, atât în chirurgia laparoscopică, cât și pentru dilatare, amândouă metodele trebuie considerate de primă intenție, pacientul urmând să aleagă. Laparoscopia are avantajul unei mai bune vizualizări a regiunii, posibilitatea efectuării unei miotomii eficiente cu păstrarea ligamentelor freno-esofagiene, eficacitate pe termen scurt și mediu (metoda fiind relativ recentă, nu sunt disponibile studii pe termen lung), rată mică a complicațiilor, rata refluxului mai mică față de chirurgia clasică (doar 10%), durata spitalizării scurtă, de 2 zile, cu recuperare rapidă și preț mai mic.

Esofagectomia este o tehnică necesară foarte rar, în condițiile unui esofag extrem de dilatat sau când toate celelalte metode au eșuat; esofagul se poate reconstrui utilizând stomacul sau colonul (110,111,122).

Un model al algoritmului de tratament în acalazia cardiei este redată în fig. 4.

Afecțiuni motorii de tip spastic ale esofagului neted

Cadru nosologic

Afecțiunile motorii de tip spastic ale esofagului neted reprezintă un grup de afecțiuni greu de definit, eterogen, având ca particularitate prezența

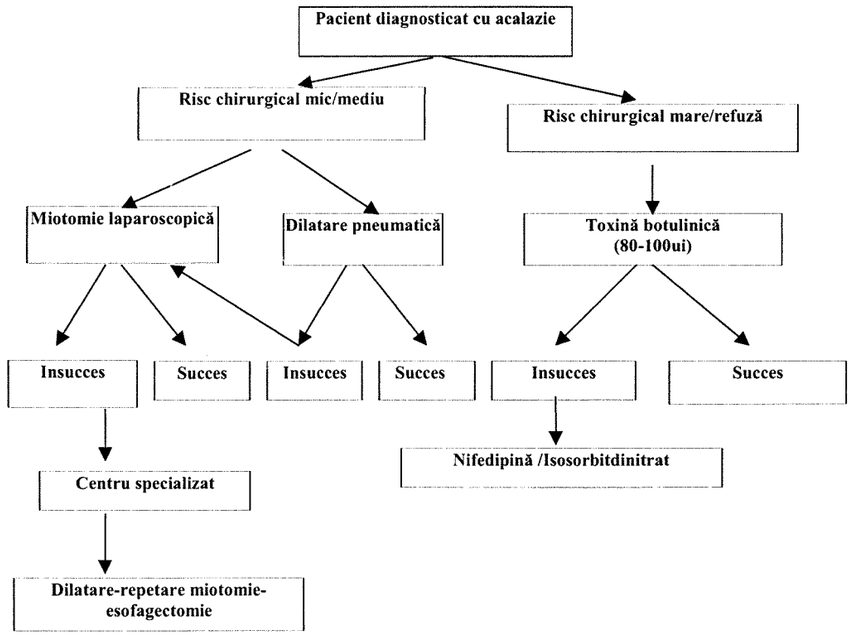


Fig. 4. Algoritmul de tratament în acalazia cardiei.

unor contracții esofagiene necoordonate, excesiv de intense sau prelungite, ce coexistă însă, cu contracții esofagiene normal propagate. Gruparea sub acest nume generic pentru mai multe tipuri de anomalii este determinată de faptul că acestea au o prezentare clinică similară, nu au o patogenie cunoscută care eventual le-ar putea diferenția, au tratament și prognostic similar. Cel mai bine definită entitate este spasmul difuz esofagian, la care ne vom referi în principal.

Spasmul difuz esofagian (SDE) este descris prima dată în termeni clinici de către H. Osgood (123) ca o tulburare manifestată prin crize bruște de durere retrosternală și disfagie; în 1934 se descriu caracterele radiologice, iar în anii '60, cele manometrice. O definiție modernă a spasmului difuz esofagian este formulată de Fleshler (124), care integrează prezentarea clinică (dureri retrosternale însoțite sau nu de disfagie cu caracter brusc și tranzitoriu), radiologică (contracții terțiare) și manometria (o proporție mare de unde nonperistaltice). Pe scurt, el definește spasmul difuz esofagian ca o tulburare a peristalticii. Deși anomaliile peristalticii reprezintă principalul defect descris în spasmul difuz, în această boală, spre deosebire de acalazie, esofagul își păstrează capacitatea de a propulsa în mod peristaltic bolusul, parte din unde fiind peristaltice. Se pare că defectul de motilitate din spasmul difuz este mai subtil decât cel din acalazie; există și păreri că SDE ar fi numai o etapă care duce spre acalazie. Odată cu dezvoltarea și răspândirea metodelor de investigare manometrică, s-au descris numeroase anomalii presionale cu sau fără oglindire clinică, a căror importanță în patologie nu este bine definită: esofagul „spărgător de nuci" *(nutcracker)*, SEI hipertensiv, tulburări esofagiene nespecifice. Dacă aceste anomalii trebuie considerate boli depinde de gradul de interferare cu fiziologia esofagului, de simptomele determinate, de anomaliile radiologice și de presupusa ameliorare a simptomelor în cazul dispariției anomaliei.

Epidemiologie

Prevalența tulburărilor spastice esofagiene nu este cunoscută deoarece definiția, criteriile de diagnostic, manifestările clinice nu sunt descrise clar, studiile epidemiologice populaționale fiind astfel imposibile, iar datele numai indirecte. Studiile manometrice efectuate la cei cu disfagie și/sau dureri anterioare au indicat că mai puțin de 4% dintre ei au modificări sugestive pentru SDE, cca 16% – esofagul *nutcracker* și tulburări nespecifice. SDE are o prevalență mai mare la femei, vârsta la debut fiind în medie de 40 de ani.

Patogeneză

Orice mecanism propus pentru dezordinile spastice ale esofagului are argumente:

- pierderea influenței inhibitorii normale duce la abolirea caracterului peristaltic al undelor, rămânând necunoscut dacă locul erorii este la nivelul plexurilor mienterice sau central;
- dezechilibru între inhibiție și stimulare în favoarea stimulării, explicând undele multivârf, marea amplitudine a unora, presiunea ridicată a SEI (125,126). Modificările existente în tulburările de tip spastic ale esofagului nu sunt de tip degenerativ ca în acalazie, ci funcționale, ele fiind intermitente, despărțite de deglutiții normale sau cu completă revenire la un comportament motor normal. Un alt element care trebuie luat în considerare, mai ales pentru explicarea simptomelor, este o hipersenzitivitate viscerală descrisă la acești pacienți; o durere similară cu cea din spasmul difuz poate fi reprodusă la acest tip de pacienți prin umflarea unor baloane de diametru mic care la normali nu produce nici o senzație. Se pare că frecvența afecțiunilor psihiatrice (tip anxios sau tulburări de afectivitate) este mai mare, putând influența cel puțin reacția la simptome minore.

Morfopatologie

Aspectele morfopatologice din tulburările spastice esofagiene sunt puțin cunoscute deoarece stratul muscular și, respectiv, plexurile mienterice nu sunt obținute prin biopsie și nu există nici date necroptice, boala având o evoluție benignă. Intervențiile chirurgicale, ca metodă de tratament care ar putea furniza material de studiu, sunt excepționale. Din datele limitate disponibile rezultă că există în unele cazuri o hipertrofie și hiperplazie difuză musculară, stratul muscular ajungând până la 2 cm (125,126,127); un strat muscular normal nu este exclus. Nu s-au identificat modificări ale plexurilor mienterice; uneori au fost descrise modificări de tip degenerativ ale nervului vag similare cu cele din acalazie, care nu au însă nici extensia și nici caracterul progresiv din această boală. De reținut este lipsa unor caracteristici morfopatologice în afecțiunile spastice ale esofagului.

Tablou clinic

Simptomele care apar în tulburările spastice esofagiene sunt: disfagia, durerea toracică anterioară și regurgitația (128,129).

Disfagia apare la 60% dintre pacienți, fiind mai bine exprimată la cei cu SDE; ea poate fi atât pentru lichide, cât și pentru solide, uneori legată de anumite alimente, cu caracter intermitent; de obicei nu destul de importantă pentru a produce scădere ponderală. Rareori, în caz de spasm persistent, poate apărea în timpul alimentației un sindrom de obstrucție esofagiană care se remite după provocarea de vărsături. Spre deosebire de acalazie în SDE disfagia nu este progresivă.

Durerea toracică anterioară apare mai ales în cazul esofagului *nutcraker* și mai rar la cei cu spasm difuz. Este localizată retrosternal cu iradiere în spate, umeri, mandibulă și are o intensitate severă care o face să fie confundată cu cea de tip coronarian. Are caracter intermitent, uneori legat de deglutiție, și durează de la câteva minute la ore. Se ameliorează ca și cea cardiacă la nitroglicerină și nifedipină.

Mecanismul apariției durerii nu este cunoscut, presupunându-se că ischemia, distensia esofagiană și hipersenzitivitatea viscerală ar putea juca un rol.

Regurgitația este mult mai rară în tulburările spastice decât în acalazie.

Pirozisul poate fi întâlnit la cca 20% dintre pacienți ca manifestare a refluxului sau din cauza hipersensibilității viscerale.

Simptome asociate destul de frecvent sunt cele sugestive pentru colon iritabil sau dispepsie funcțională.

Explorări diagnostice

Explorarea radiologică

Tranzitul baritat cu fluoroscopie (eventual videofluoroscopie) este prima investigație care trebuie recomandată unui pacient cu durere de cauză esofagiană. În cazul tulburărilor motorii esofagiene de tip spastic, aceasta evidențiază unde nonpropulsive, terțiare în regiunea netedă a esofagului, care realizează un aspectat identat al acestuia sau, mai plastic, comparat cu o „buclă" de păr. Uneori, contracțiile sunt foarte puternice, realizând o segmentare a bolusului care dă esofagului un aspect de tirbușon *(corkscrew esophagus)* (fig. 5).

Deglutițiile urmate de contracții anormale sunt separate de contracții peristaltice normale. Aspectele radiologice anormale nu se corelează cu simptomele. Este de reținut caracterul intermitent al modificărilor radiologice (130).

Manometria esofagiană identifică modificări în regiunea netedă a esofagului, în special pe ultimii 5-10 cm. Tulburările au caracter tranzitoriu, uneori fiind necesară înregistrarea pentru perioade lungi, eventual efectuarea ambulatorie, pentru 24 de ore, a investigației. Pot fi identificate mai multe tipuri de anomalii:

- contracții nonperistaltice, simultane, ca răspuns la mai mult de 30% din deglutiții, eventual urmate și de contracții repetitive;
- anomalii ale parametrilor de durată și amplitudine ai undelor peristaltice (în sensul creșterii);
- contracții intense, repetitive, asociate cu creșterea presiunii bazale esofagiene, ce apar sporadic și se termină de obicei cu o deglutiție (128-141); primul tip de anomalie apare cel mai frecvent în SDE, nefiind însă obligatoriu pentru diagnostic; pot fi prezente numai anomalii în sensul creșterii duratei, amplitudinii undelor, frecvente unde multivârf; de remarcat că o parte din aceste modificări se poate întâlni la pacienți asimptomatici; undele multivârf sunt foarte frecvente la vârstnici; la categoria de tulburare spastică catalogată ca *nutcracker* se observă contracții extrem de ample, de durată prelungită; dacă investigația manometrică este repetată se pot observa uneori diferite tipuri de anomalii la înregistrări diferite.

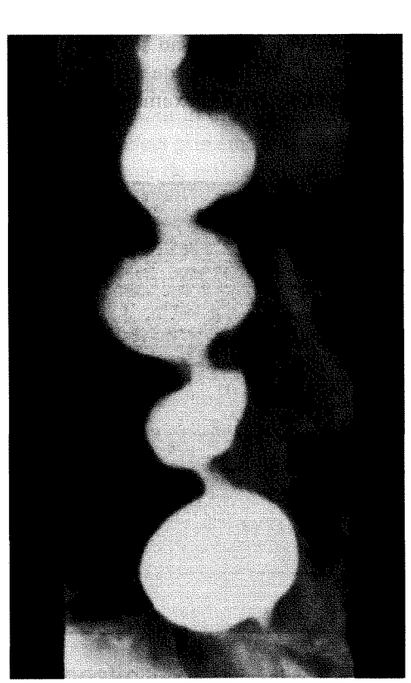


Fig. 5. Aspect radiologic specific spasmului difuz: aspect de „tirbușon" determinat de contracțiile simultane ale corpului esofagian care segmentează bolusul.

pH-metria ambulatorie de lungă durată a indicat o frecvență destul de mare, de aproximativ 40% a refluxului patologic în cazul tulburărilor spastice, ridicând problema unei cauzalități (142,143,144,145) și orientând tactica terapeutică.

Endoscopia nu evidențiază elemente pozitive pentru diagnostic, dar exclude alte cauze de disfagie sau/și durere toracică (cancer esofagian, stricturi benigne, esofagită, ulcer). Endoscopiștii cu mare experiență pot uneori observa un aspect tranzitor de inele etajate în cazul rar al surprinderii unei contracții nonperistaltice (fig. 6) (144).

Alte teste utilizate sunt:

- testele de provocare cu soluție acidă (Bernstein), umflarea unui balonaș sau administrarea iv a endrophonium, care pot determina simptome sau/și modificări radiologice și/sau manometrice specifice;
- scintigrafia esofagiană nu are valoare diagnostică deosebită, putând evidenția doar fragmentarea bolusului.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența intermitentă a disfagiei și a durerii toracice anterioare fără regurgitații sau scădere ponderală semnificativă și fără semne de agravare asociate cu modificările descrise la examenul radiologic și manometric.

Fig. 6. Aspect endoscopic sugestiv pentru spasmul difuz esofagian: contracții etajate care conferă lumenului esofagului aspect de inele.

Diagnosticul diferențial este cel al disfagiei și al durerii toracice. Disfagia este tranzitorie, fără tendință la agravare, și sugerează o tulburare funcțională.

Examenul endoscopic exclude o leziune organică (cancer, stenoze benigne, diverticuli, ulcer, esofagită) care ar putea produce disfagie.

În ceea ce privește durerea toracică din spasmul esofagian, aceasta poate mima destul de bine o durere coronariană ca localizare, iradiere, factori care ameliorează durerea; apariția în timpul meselor sau care trezește pacientul, asocierea altor simptome esofagiene, ca disfagia și regurgitația, lipsa circumstanței de apariție specifice durerii coronariene – efortul – pot fi utile pentru diferențiere (140-149). Manometria, examenul radiologic, EKG, determinările enzimatice stabilesc diagnosticul. Diferențierea de acalazie (forma viguroasă) este discutată anterior.

Forme clinice

Se descriu mai multe tulburări de tip spastic (133,134,135):

Spasmul difuz esofagian este discutat pe larg în acest capitol, fiind considerat reprezentantul principal al acestui grup de tulburări motorii.

Esofagul hiperperistaltic – *nutcraker esophagus* sau esofagul „spărgător de nuci" este caracterizat clinic prin durere toracică asemănătoare celei din spasmul difuz, depășind ca frecvență și importanță disfagia care este rară, motor-unde cu caracter peristaltic în cea mai mare parte, dar cu amplitudine ce depășește 180 mmHg, cu durata mai mare de 6 sec; radiologic – nu se observă anomalii, bolusul fiind transportat normal, endoscopic-normal. Diagnosticul este suspicionat în cazul durerii toracice anterioare intermitente, de intensitate mare, legată sau nu de deglutiție, și confirmat doar de examenul motilității esofagiene. Tratamentul constă în anxiolitice ca primă intenție, nitrați și bujienaj care au efect mai mult placebo.

Spasmul esofagian localizat este o variantă rară a tulburărilor spastice esofagiene care afectează doar o regiune limitată a acestuia, de obicei cea mijlocie. Spasmul poate dura și câteva ore și creează la examenul radiologic aspectul de stenoză; manometria înregistrează o contracție de mare presiune într-o zonă limitată a esofagului. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu stenozele organice benigne și maligne. Tratamentul constă în administrare de nitrați sau dilatare pneumatică.

Hipertonia SEI – se definește în termeni manometrici prin presiune de repaus a SEI mai mare sau egală cu 45 mmHg, cu relaxare normală la deglutiție. Poate determina simptome ca disfagia sau, mai rar, dureri toracice, dar în general este asimptomatică. Este considerată de unii autori o entitate distinctă, deși de cele mai multe ori însoțește tulburările spastice ale corpului esofagian. Tratamentul, atunci când este simptomatică, este similar cu al spasmului difuz.

Tulburările spastice neclasificabile sunt reprezentate de un grup de tulburări motorii segmentare, tranzitorii, care nu pot fi încadrate în grupele anterioare; diagnosticul este eminamente manometric. Simptomatologia și examenul radiologic sunt necaracteristice.

Evoluție. Complicații

Evoluția este în general benignă, cu apariția tranzitorie a simptomatologiei care uneori poate interfera cu alimentația în public a pacientului, putând duce la depresie, tendință la izolare (136,137,150,151,153). Nu sunt citate alte complicații. O categorie excepțională o reprezintă un grup restrâns de pacienți cu spasm difuz care evoluează spre acalazie, formă viguroasă, care trebuie recunoscută și tratată mai agresiv (133,134).

Tratament

Scopul tratamentului este ameliorarea simptomatologiei. Dacă în acalazie ameliorarea pasajului la nivelul cardiei rezolvă cel puțin în parte simptomele, în afecțiunile spastice ale esofagului abordarea terapeutică trebuie să fie mai complexă și nu se adresează numai tulburării motorii. Această atitudine exprimă interacțiunea complexă între factorii motori, senzitivi și psihologici care contribuie în mod diferit la apariția simptomelor. Înainte de stabilirea tipului de tratament trebuie elucidată relația între tulburarea de motilitate și simptome. Demonstrarea relației între simptome și dismotilitate se poate face prin anamneză, studii de motilitate (uneori cu test de provocare) și examene radiologice. Dacă relația simptome-hipermotilitate nu se poate stabili, este mai înțelept să considerăm simptomele neexplicate de tulburarea motorie, iar abordarea terapeutică trebuie făcută diferit (153,154).

Tratamentul simptomelor corelate cu tulburările de motilitate are aceleași opțiuni ca și cel al acalaziei, cu rezultate inferioare însă. Prima treaptă de tratament este reprezentată de relaxanții musculari; cei mai utilizați sunt nifedipina (10 mg de patru ori pe zi) și isosorbiddinitrat (5-10 mg de patru ori pe zi). Studii randomizate care să analizeze efectul acestor medicamente asupra simptomatologiei din tulburările spastice esofagiene sunt foarte puține, marea majoritate a datelor din literatură fiind mai mult anecdotice (156-178). Ameliorarea simptomelor după administrarea relaxanților musculari este raportată ca tranzitorie și neimportantă de majoritatea pacienților. Încercarea de a folosi injecțiile cu toxină botulinică ca a doua treaptă de tratament a dus la rezultate bune la cca 73% dintre pacienți, dar răspunsul favorabil a fost de durată scurtă. Dilatarea cu bujii a esofagului distal a determinat același tip de răspuns foarte limitat în timp. În cazuri rare, în care cauzalitatea dintre dismotilitate și simptome este demonstrată fără dubiu sau/și disfagia a fost atât de importantă încât a determinat scăderea ponderală, s-a recomandat dilatarea cu balonaș sau miotomia chirurgicală, cu rezultate bune (178).

Uneori durerea a fost influențată pozitiv de inhibitori ai pompei de protoni, demonstrând că refluxul gastroesofagian poate fi cauza în unele cazuri de durere asociată cu dismotilitate (157,158,168-170).

Tratamentul simptomelor ce nu pot fi corelate direct cu tulburările de motilitate

De cele mai multe ori simptomele nu par a avea o relație temporală cu tulburările de motilitate, astfel încât medicul trebuie să adopte alt tip de resurse terapeutice. O metodă, simplă la prima vedere, dar de fapt cea mai dificilă, este asigurarea pacientului de benignitatea afecțiunii și lipsa de importanță a simptomatologiei. Inhibitori ai pompei de protoni în doze modice (omeprazol 20 mg/seara) au efect prin ameliorarea simptomelor posibil determinate de reflux și micșorează șansa ca esofagul să fie hipersensibilizat de către un reflux acid, chiar fiziologic (143,144,145,157,158).

O altă grupă de medicamente recomandate este reprezentată de antidepresive și/sau anxiolitice (139,175).

O altă metodă de tratament încercată este reprezentată de tehnicile de feedback asistate de manometrie (umflarea unui balon cu diametre crescânde în esofag pentru a-l desensibiliza) (177).

În concluzie, tratamentul tulburărilor motorii de tip spastic ale esofagului nu este 100% eficient, nu există o schemă fixă de tratament, acesta fiind adaptat în funcție de pacient și posibilitățile tehnice de a corela simptomele cu tulburarea motorie.

Prognostic

Cu câteva excepții, prognosticul este bun, fiind grevat de persistența unei simptomatologii nu pe deplin explicate, de frecvente vizite la medic, cu disfuncții psihosociale consecutive.

Reintegrarea socioprofesională

Este dependentă de răspunsul la tratament, frecvența simptomatologiei, adaptarea pacientului la o condiție parțial controlabilă și rolul suportiv al medicului de familie și al specialistului.

Tulburări motorii esofagiene asociate afecțiunilor sistemice

Boli de colagen

Sclerodermia afectează frecvent (74%) esofagul.

Patogeneză

Esofagul neted își pierde capacitatea de contracție, SEI își pierde tonusul de repaus. Consecința este un SEI deschis care favorizează refluxul, a cărui severitate este agravată de absența peristalticii, deci a mecanismului de „clearance" care va duce la o injurie acidă de lungă durată a esofagului distal. Defectul fiind la nivelul musculaturii și nu al plexurilor mienterice, testele cu mecholyl sau colecistokinină sunt negative, ajutând la diagnosticul diferențial cu acalazia (179,180,181).

Morfopatologie

Microscopia optică evidențiază atrofie musculară și fibroză la nivelul musculaturii netede a esofagului și un infiltrat inflamator format din mastocite și eozinofile.

Tablou clinic

Tabloul clinic al afectării esofagiene în sclerodermie este dominat de durere toracică retrosternală, de cele mai multe ori cu caracter de arsură (pirozis) și disfagie. Durerea, când este sub formă de pirozis, este rezultatul refluxului gastroesofagian. Disfagia poate fi rezultatul tulburărilor de motilitate, dar și al stricturilor peptice care pot complica refluxul sever.

Explorări diagnostice

Manometria – pune în evidență diminuarea amplitudinii undelor peristaltice în prima fază, apoi absența completă a acestora asociată cu absența tonusului de repaus al SEI (180,181).

Radiologia – tranzitul baritat – evidențiază aspectul de „esofag de sticlă" fără contracții peristaltice în regiunea de musculatură netedă, semne de reflux gastroesofagian, eventual stenoze benigne peptice. Scintigrafia esofagiană furnizează aceleași informații (183).

Diagnosticul pozitiv este facil la un pacient cunoscut cu sclerodermie cu simptome esofagiene.

Diagnosticul diferențial este dificil doar când nu este diagnosticată anterior sclerodermia. Afecțiunea de care trebuie diferențiată este acalazia cardiei, care poate uneori îmbrăca același aspect clinic și manometric; testele cu mecholyl sau colecistokinină ajută diagnosticul.

Evoluție. Complicații

Evoluția este grevată de cea a bolii de bază; esofagul este supus unei agresiuni peptice de durată care, netratată, poate determina esofagită, stricturi, esofag Barrett etc.

Tratamentul afectării esofagiene nu este specific; el se adresează refluxului și, eventual, complicațiilor. Uneori este necesară o intervenție chirurgicală antireflux.

Lupusul eritematos sistemic și alte boli de colagen (polimiozite, sdr. Sjögren) determină mai rar afectarea esofagiană care este similară cu cea din sclerodermie; uneori este afectat și esofagul striat, apărând lipsa peristalticii în tot esofagul și anomalii ale SES.

Diabetul zaharat

Pacienții cu diabet zaharat cu complicații de tip neuropatie vegetativă și o minoritate din cei fără neuropatie prezintă tulburări motorii esofagiene: peristaltică esofagiană cu amplitudine redusă, o frecvență mare de deglutiții fără peristaltică, relaxare anormală a SEI, contracții repetitive, multivârf (11). Anatomopatologic, leziunea pare a fi în special cea de tip degenerativ determinată în cadrul neuropatiei, nefiind leziuni miopatice identificate. Importanța acestor tulburări este dificil de stabilit, fiind de obicei fără manifestări clinice, și ca urmare nu necesită un tratament specific în afara celui pentru afecțiunea de bază și a complicației sale specifice, neuropatia.

Presbiesofagul

Este o denumire generică pentru esofagul vârstnicului (peste 70 de ani) – care este caracterizat prin anomalii motorii, de regulă asimptomatice: un număr mare de deglutiții neurmate de peristaltică, amplitudine mică a undelor, unde multivârf, contracții simultane spontane.

Alte afecțiuni

Numeroase afecțiuni pot avea răsunet asupra funcției motorii a esofagului; acestea sunt: amiloidoza, alcoolismul, disfuncțiile tiroidiene, pseudoobstrucția cronică idiopatică.

Bibliografie

1. Diamant NE. Physiology of esophageal motor function. Gastroent Clin North Am 1989; 18: 179-194.
2. Wilson G and Winkelman NW. Occlusion of the posterior inferior cerebellar artery. J Nerv Ment Dis 1927; 65: 125-129.
3. Goodheart SP and Davison C. Syndrome of the posterior inferior and anterior inferior cerebella arteries and their branches. Arch. Neurol. Psychiat 1936; 35: 501.
4. Donner MW, Siegel CI. The evaluation of pharyngeal neuromuscular disorders. Am. J. Roentgenol 1965; 94: 299-307.
5. Donner MW, Silbinger ML. Cinefluorographic analysis of pharyngeal swallowing in neuromuscular disorders. Am J Med Sci 1966; 251: 600-616.
6. Kramer P, Atkinson M, Wyman SM et al: The dynamics of swallowing II. Neuromuscular dysphagia of the pharynx. J.Clin.Invest. 1957; 36: 589-595.
7. Silbiger ML, Pickielny R, Donner MW. Neuromuscular disorders affecting the pharynx. Invest. Radiol. 1967; 2: 442-448.
8. Donner MW: Swallowing mechanism and neuromuscular disorders. Seminars of Roentgenology, IX 1974; 4: 273-282.
9. Murray JP. Deglutition in myasthenia gravis. Brit.J.Radiol. 1962; 35: 43-52.
10. Siegel C, Honda M, Salik J et al: Dysphagia due to granulomatous myositis of cricopharyngeus muscle: Physiologic and cineradiographic studies prior and following successfull surgical therapy. Trans. Assoc. Am. Phys. 1961; 74: 342-352.
11. Clouse RE, Lustman PJ, Rendel WL. Corelation of esophageal motility abnormalities with neuropsychiatric status in diabetics. Gastroenterology 1986; 901: 146-153.
12. Atwood SE, Smyrk TC, Demeester TR et al. Esophageal eosinophilia with dysphagya: a distinct clinicopathologic syndrome. Dig. Dis. and Sci 1993; 1: 109-116.
13. Vencorwsky J, Rehak F, Pafko P et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. The J of Rheumat 1988; 15 (6): 1016-1018.
14. Yarze JC, Varga J, Stamfl D et al. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. Am J Gastroent. 1993; 88 (6): 870-876.

15. Bolger CM, Walsh TN, Gorey TF et al: Oesophageal function in patients with rheumathoid arthritis. Dis of Esoph 1993; 6: 47-50.
16. Darrow DH, Hoffman HT, Barnes GJ. Management of dysphagia in inclusion body myositis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg 1992; 118: 313-17.
17. Johnson RE, McKenzie SW. Kinematic pharyngeal tranzit times in myopathy: evaluation of dysphagia. Dysphagia 1993; 8: 35-40.
18. Pratt MF, Meyers PK. Oculopharyngeal muscular dystrophy: recent ultrastructural evidence for mitochondrial abnormalities. Laryngoscope 1986; 96: 368-373.
19. Shaker R, Kulpa J, Kidder TM et al. Manometric characteristics of cervical dysphagia in a patient with Kearns-Sayre syndrome. Gastroenterology: 1991; 103: 1328-1331.
20. Low DE, Hill LD: Cervical esophageal web associated with Zenker's diverticulum. Am J of Surgery 1988; 156: 37-47.
21. Elwood PC, Pitmann RG. Observer error in the radiological diagnosis of Paterson-Kelly webs. Br J Radiol 1966; 39: 587-589.
22. Zenker FA, Ziemssen H Von. Dilatations of the esophagus. In *Encyclopaedia of the practice of medicine.* Vol 3, London: Searle and Rivington 1878: 46-68.
23. Cook JI, Gabb M, Panagopoulos V et al. Pharyngeal (Zenker's) Diverticulum is a disorder of upper esophageal sphincter opening. Gastroenterology, 1992; 103: 1229-1235.
24. Kodicek JM, Creamer B: A study of pharyngeal pouches. J Laryngol Otol 1961; 75: 406-411.
25. Alstrup P, Pederson SA, Hansen JB: Pharyngoesophageal diverticula. In Sorensen HR, Japsen O, Pederson SA eds. *The function of the esophagus.* Odense Denmark: Odense University 1973; 60-63.
26. Knuff FE, Benjamin SP, Castell DO. Pharyngoesophageal (Zenker's) diverticulum: a reapraissal. Gastroenterology 1982; 82: 734-736.
27. Hunt PS, Connell AM, Smiley TD. The cricopharyngeal sphincter in gastric reflux. Gut 1970; 11: 303-306.
28. Wilson CP. Pharyngeal diverticula: their cause and treatment. J Laryngol 1962; Otol 76: 151-180.
29. Ekberg O, Olsson R. The pharyngoesophageal segment: functional disorders. Dis of the Esophagus 1995; 8: 252-256.
30. Ekberg O, Lingren S, Nylander G. Chalasia of the upper esophageal sphincter. Acta Radiol Diagn 1985; 26: 557-561.
31. Pederson SA, Hansen JP, Alstrup P. Pharyngoesophageal diverticula: A manometric follow-up study of the cases treated by diverticulotomy. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1993; 7: 87-90.
32. Duranceau A, Rheault MJ, Mamieson GC. Physiologic response to cricopharyngeal myotomy and diverticulum suspension Surgery 1983; 94: 655-662.
33. Olsson R, Nilsson H, Ekberg O: Pharyngeal solid state manometry catheter movement during swallowing in dysphagic and non-dysphagic participants. Academ Radiol. 1994; 1: 339-344.
34. Olsson R, Ekberg O. Videomanometry of the pharynx in dysphagic patients with a posterior cricopharyngeal identation. Acad Radiol 1995; 1357-1361.
35. Cook IJ. Cricopharyngeal function and dysfunction. Dysphagia 1993; 8: 244-252.
36. Borgstrom PS, Ekberg O. Pharyngeal dysfunction in the elderly. J Med Imag 1988; 2: 74-81.

37. Crihlow TVL. The cricopharyngeus in radiography and cineradiography. Br J Radiol 1956; 29: 546-556.

38. Asherson N. Achalasia of the cricopharyngeal sphincter: record of cases with profile pharyngograms. J Laryngol Otol 1950; 64:747-58.

39. Sutherland MD. Cricopharyngeal achalasia. J Thorac Surg 1962; 4: 114-126.

40. Seaman WB. Functional disorders of the pharyngo-esophageal function. Radiol Clin N Am 1969; 7: 113-119.

41. Trifan A. Sfincterul esofagian superior între normal și patologic. Teză doctorat UMF Iași 1994.

42. Dantas RO, Cook IJ, Dodds WJ et al. Biomechanics of cricopharyngeal bars. Gastroenterology 1990; 99: 1269-1274.

43. Cook JK, Dent J, Collins SM. Upper esophageal sphincter reactivity to stress in patients with globus sensations. DigDisSci 1989; 34,5: 672-676.

44. Thompson WG, Heaton WK. Heartburn and globus in apparently healthy people. CMA J 1982; 126: 47-50.

45. JF, Atkinson M. Studies of incidence and prevalence of achalasia in the Nottingham area. QJ Med1985; 56: 451.

46. Podas T, Eaden J, Mayberry M, Mayberry Achalasi J. A critical review of Epidemiological Studies. Am J of Gastroent 1998; 93: 12: 2345-2346.

47. Mayberry JF, Atkinson M. Studies of incidence and prevalence of achalasia in the Nottingham area. QJ Med 1985; 56: 451.

48. Howard PJ, Maher L, Pryde A et al. Five years prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. Gut 1992; 33: 1011-1019.

49. Stein CM, Gelfand M, Taylor HG. Achalasia in Zimbabwean blacks. South African Med J 1985; 67: 261-266.

50. Mayberry JF, Atkinson M. Variations in the prevalence of achalasia in Great Britain and Ireland: an epidemiological study based on hospital admissions. QJ Med 1987; 237: 67.

51. Stukey BG et al. Glucocorticoid insufficiency, achalasia, alacrima with autonomic and motor neuropathy. Ann Intern Med 1987; 106: 62.

52. Eckrich JD, Winans CS. Discordance for achalasia in identical twins. Dig Dis Sci 1979; 24: 221-234.

53. Stein DT, Knauer CM. Achalasia in monozygotic twins. Dig Dis Sci 1982; 27: 636-641.

54. Bosher LP, Shaw A. Achalasia in siblings. Clinical and genetic aspects. Am J Dis Child. 1981; 135: 701.

55. Freiling T, Berges W, Borchard F et al. Family occurrence of achalasia and diffuse spasm of the oesophagus. Gut 1988; 29: 1595-1603.

56. Marshall JB et al. Achalasia due to diffuse esophageal leiomyomatosis and inherited as an autosomal dominant disorder. Report of a family study. Gastroenterology 1990; 98: 1358-1342.

57. Wong RK et al. Significant DQw1 association in achalasia. Dig Dis Sci 1989; 34: 349-354.

58. Verne G.N et al. Association of HLA-DR and AQ Alleles with idiopathic achalasia. Gastroenterology; 1999; 117: 26-31.

59. Friesen DL, Henderson RD and Hanna W. Ultrastructure of the esophageal muscle in achalasia and diffuse esophageal spasm. Am. J. Clin. Pathol. 1983; 79: 319.

60. Cassela RR, Brown AL, Sayre GP et al. Achalasia of the esophagus: Pathologic and etiologic considerations. Ann. Surg. 1964; 160: 474.

61. De Giorgio R, Simone P et al. Esophageal and gastric nitric oxide synthesizing innervation in primary achalasia. AmJ Gastroent. 1999; 94: 2357-2362.

62. Cassela RR, Ellis FH, and Brown AL. Fine structure changes in achalasia of the esophagus. I Vagus nerve. Am J Pathol 1965; 46: 279-283.

63. Cassella RR, Brown AL Jr, Sayre GP, Ellis F Jr. Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. Ann Surg 1964; 160: 474.

64. Csendes A, Smok G, Braghetto I et al. Gastroesophageal sphincter pressure and histologic changes in the distal esophagus in patients with achalasia of the esophagus. Dig Dis Sci 1985; 30: 941-946.

65. Qualman SJ, Haupt AM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. Gastroenterology 1984; 87: 848-853.

66. Csendes A, Smok G, Braghetto I et al. Histological studies of Auerbach's plexuses of the oesophagus, stomach, jejunum, and colon in patient with achalasia of the oesophagus: correlation with gastric acid secretion, presence of parietal cells and gastric emptying of solids. Gut 1992; 33: 150-165.

67. Smith B. The neurological lesion in achalasia of the cardia. Gut 1970; 11: 388-396.

68. Misiewicz JJ, Walles SL, Anthony PP, Gummer JW. Achalasia of the cardia: pharmacology and histopathology of isolated cardiac sphinteric muscle from patients with and without achalasia. Q J Med 1969; 38: 17-25.

69. Kramer P, Ingelfinger FJ. Esophageal sensitivity to Mecholyl in cardiospasm. Gastroenterology 1951; 19: 242-254.

70. Holloway RH, Dodds WJ, Helms JF et al. Integrity of cholinergic innervation of the lower esophageal sphincter in achalasia. Gastroenterology 1986; 90: 92-94.

71. Mearin F, Mourelle M, Guarner F et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastrooesophageal junction. Eur J Clin Invest 1993; 23: 724-735.

72. Aggestrup S, Uddman R, Sundler F et al. Lack of vasoactive intestinal peptide nerves in esophageal achalasia. Gastroenterology 1983; 84: 924.

73. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Paradoxical lower esophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin octapeptide in patients with achalasia. Gastroenterology 1981; 80: 327-332.

74. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Failing deglutitive inhibition in primary esophageal motility disorders. Gastroenterology 1994; 106: 875-877.

75. Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ et al. Heartburn in patients with achalasia. Gut 1995; 37: 305-312.

76. Smart HL, Foster PN, Evans DF et al. Twenty-four hour oesophageal acidity in achalasia before and after pneumatic dilatation. Gut 1987; 28: 883-886.

77. Panzini L, Traube M. Stridor from tracheal obstruction in a patient with achalasia. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1097-1103.

78. Tasker AD. Achalasia. An unusual cause of stridor. Clin Rad 1995; 50: 496.

79. Vantrappen G, Hellmans J, Deloof W et al. Treatment of achalasia with pneumatic dilatation. Gut 1971; 12: 268.

80. Dominguez F, Hernandez-Ranz F, Boiveda D, Valdazo P. Acute upper-airway obstruction in achalasia of the esophagus. Am J Gastroenterol 1987; 82: 36-42.

81. Dodds WJ, Stewart ET, Kishk SM et al. Radiological amyl nitrite test for discriminating pseudoachalasia from idiopathic achalasia. Am J Roentgenology 1986; 1: 21-27.

82. Taub W, Achkar E. Hiatal hernia in patients with achalasia. Am J Gastroenterol 1987; 82: 1256.

83. Goldenberg SP, Burrell M, Fette GG et al. Classic and vigorous achalasia: a comparison of manometric, radiographic, and clinical findings. Gastroenterology 1991; 101; 743.

84. Todorczuk JR, Aliperti G, Staiano A, Clouse RE. Reevaluation of manometric criteria for vigorous achalasia. Dig Dis Sci 1991; 36: 274-279.

85. McCord GS, Staiano A, Clouse RE. Achalasia, diffuse esophageal spasm and non-specific motor disorders. Bailliere's Clin Gastroenterol 1991; 5: 307.

86. Vantrappen G, Janssens J, Henemans J, Coremans G. Achalasia, diffuse esophageal spasm and related motility disorders. Gastroenterology 1979; 76: 450-453.

87. Sandler RS, Bozymski EM, Orlando RC. Failure of clinical criteria to distinguish between primary achalasia and achalasia secondary to tumor. Dig Dis Sci 1982; 27: 209-214.

88. Costigan DJ, Clouse RE. Achalasia-like esophagus from amyloidosis. Successful treatment with pneumatic bag dilatation. Dig Dis Sci 1983; 28: 763-767.

89. Gelfond M, Rozen P, Keren S, Gilat T. Effect of nitrates on LOS pressure in achalasia: a potential therapeutic aid. Gut 1981; 22: 312-315.

90. Coccia G, Bortolotti M, Dodero M. Prospective clinical and manometric study comparing pneumatic dilatation and sublingual nifedipine in the treatment of oesophageal achalasia. Gut 1991; 32: 604-617.

91. Bartolotti M, Labo G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. Gastroenterology 1981; 80: 39-44.

92. Traube M, Dubovik S, Lange RC, McCallum RW. The role of nifedipine therapy in achalasia: results of a randomized double-blind, placebo-controlled study. Am J Gastroentero 1989; 84: 1259-1263.

93. Annese V, Basciani M, Perri F et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. Gastroenterology 1996; 111: 1418-1421.

94. Pasricha P, Rai R, Ravich W, et al. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. Gastroenterology 1996; 110: 1410-1416.

95. Trifan A, Stanciu C. Treatment of achalasia: an update. Rev Med Chir Soc Med Nat. 2000; 104: 3.

96. Kolbasnik J, Waterfall WE et al. Long-term eficacy of Botulin toxin in classical Achalasia: A prospective study. Am J Gastroent 1999; 94,12: 3434-3439.

97. Thumshirn M, Fried M. Botulinum toxin: The overall cure for defective relaxation ? Endoscopy 1999; 31: 3927-3935.

98. Katzka DA, Castell Do. Use of Botulinum toxin as a diagnostic/therapeutic trial to help clarify an indication for definitive therapy in patients with achalasia. Am J Gastroent. 1999; 94, 3: 637-42-43.

99. Wehrmann T, Jacobi V, Jung M et al. Pneumatic dilatation in achalasia with low-compliance balloon: results at 5-year prospective evaluation. Gastro End 1995; 42: 31.

100. Mearin F, Armengol JR, Chicharro L et al. Forceful dilatation under endoscopic control in the treatment of achalasia: a randomised trial of pneumatic versus metalic dilatator. Gut 1994; 35: 1360-1364.

101. Barkin J, Guelrud M, Reiner D et al. Forceful balloon dilation: an outpatient procedure for achalasia. Gastro End 1990; 36: 123-135.

102. Kadakia S, Wong R. Graded pneumatic dilation using rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. Am J Gastroenterol. 1993; 88: 34.

103. Jacobs JB, Cohen NL, Mattel S. Pneumatic dilatation as the primary treatment for achalasia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1983; 92: 353-355.

104. Levine MJ, Moskowitz G, Dorf B, Bank S. Pneumatic dilation in patients with achalasia with a modified gruntzig dilator (Levine) under direct endoscopic control: results after 5 years. Am J Gastroenterol. 1991; 86: 1581-1583.

105. Sauer L, Pellegrini C, Way L. The treatment of achalasia. Arch Surg. 1989; 124: 929-937.

106. Parkman H, Reynolds J, Ouyang A et al. Pneumatic dilatation or esophagomyotomy treatment for idiopathic achalasia: clinical outcomes and cost analysis. Dig Dis Sci. 1993; 38: 75-78.

107. Abid S, Champion G, Richter JE et al. Treatment of achalasia: the best of both worlds. Am J Gastroenterol 1994; 89: 979-983.

108. Duranceau AC, LaFontaine E, Vallieres B. Effects of total fundoplication of function of the esophagus after myotomy for achalasia. Am J Surg 1982; 143: 22.

109. Ferguson M, Reeder L, Olak J. Results of myotomy and partial fundoplication after pneumatic dilation for achalasia. Ann Thorac Surg. 1996; 62: 327-334.

110. Donahue PI, Schlesinger PK, Sluss KF et al. Esophagocardiomyotomy – Floppy Nissen fundoplication effectively treats achalasia without causing esophageal obstruction. Surgery 1994; 116: 719-725.

111. Stipa S, Fegiz G, Iascone C et al. Heller-Belsey and Heller-Nissen operations for achalasia of the esophagus. Surg Gyn & OB. 1990; 170: 212-219.

112. Castrini G, Pappalarado G, Mobarhan S. New approach to esophagocardiomyotomy. J Thor Card Surg, 1982; 84: 575-583.

113. Okike N, Payne WS, Neufeld DM et al. Esophagomyotomy versus forceful dilation for achalasia of the esophagus: results in 899 patients. Ann Thorac Surg. 1979; 28: 119-128.

114. Gallone L, Peri G, Galliera M. Proximal gastric vagotomy and anterior fundoplication as complementary procedures to Heller's operation for achalasia. Surg Gyn & OB. 1982; 155: 337-343.

115. Malthaner R, Todd T, Miller L, Pearson FG. Long-term results in surgically managed esophageal achalasia. Ann Thorac Surg. 1994; 58: 1343-1353.

116. Bonavina L, Rosati R, Segalin A, Peracchia A. Laparoscopic Heller-Dor operation for the treatment of oesophageal achalasia: technique and early results. Ann Chir et Gyna. 1995; 84: 165-173.

117. Picciocchi A, Cardillo G, D'Ugo D et al. Surgical treatment of achalasia: A retrospective comparative study. Jpn J Surg 1993; 23: 855.

118. Robertson GSM, Lloyd DM, Wicks ACB et al. Laparoscopic Heller's cardiomyotomy without an antireflux procedure. Br J Surg. 1995; 82: 957-1019.

119. Mitchell P, Watson D, Devitt PG et al. Laparoscopic cardiomyotomy with a Dor patch for achalasia. CJS. 1995; 38: 445-453.

120. Raiser F, Perdikis G, Hinder R et al. Heller myotomy via minimal-access surgery. Arch Surg. 1996; 131: 593-611.

121. Morino M, Rebecchi F, Festa V, Garrone C. Laparoscopic Heller cardiomyotomy with intraoperative manometry in the management of oesophageal achalasia. Int Surg 1995; 80: 332-345.

122. Peters JH, Kauer WK, Crookes PF et al. Esophageal resection with colon interposition for end-stage achalasia. Arch Surg 1995; 130: 632-637.

123. Osgood H. A peculiar form of esophagismus. Boston Med Surg J 1889; 120: 401-412.

124. Fleshler B. Diffuse esophageal spasm. Gastroenterology; 1967; 52: 559-567.

125. Behar J, Biancani P. Pathogenesis of simultaneous esophageal contractions in patients with motility disorders. Gastroenterology. 1993; 105: 111-117.

126. Gidda JS, Goyal RK. Swallow-evoked action potentials in vagal preganglionic efferents. J Neurophysiol 1984; 52: 1169-1176.

127. Kramer P, Fleshler B, McNally E, Harris LD. Oesophageal sensitivity to Mecholyl in symptomatic diffuse spasm. Gut 1967; 8: 120-134.

128. Mellow M. Symptomatic diffuse esophageal spasm. Manometric follow-up and response to cholinergic stimulation and cholinesterase inhibition. Gastroenterology 1977; 73: 237.

129. Nostrant TT, Saves J, Haber T. Bethanechol increases the diagnostic yield in patients with esophageal chest pain. Gastroenterology 1986; 91: 1141-1149.

130. Massey BT, Dodds WJ, Hogan WJ et al. Abnormal esophageal motility. An analysis of concurrent radiographic and manometric findings. Gastroenterology 1991; 101: 344-358.

131. Dalton DB, Hewson EG, Castell DO, Richter JE. Edrophonium provocative tests in patients with noncardiac chest pain. Dig Dis Sci 1990; 35: 1445-1453.

132. Ott DJ, Richter JE, Chen YM et al. Esophageal radiography and manometry: correlation in 172 patients with dysphagia. AJR 1987; 149: 307-314.

133. Paterson WG, Beck IT, DaCosta LR. Transition from nutcracker esophagus to achalasia. J Clin Gastroenterol. 1991; 15: 554-562.

134. Anggiansah A, Bright NF, McCullagh M, Owen WJ. Transition from nutcracker esophagus to achalasia. Dig Dis Sci. 1990; 35: 1162-1072.

135. Reidel WL, Clouse RE. Variations in clinical presentation of patients with esophageal contraction abnormalities. Dig Dis Sci 1985; 30: 1065.

136. Achem SR, Crittenden J, Kolts B, Burton L. Long-term clinical and manometric follow-up of patients with nonspecific esophageal motor disorders. Am J Gastroenterol 1992; 87: 825-834.

137. Swift GL, Alban-Davies H, McKirdy H, et al. A long-term clinical review of patients with oesophageal chest pain. Q J Med 1991; 81: 937-942.

138. Richter JE, Dalton CB, Bradley LA, Castell DO. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with nutcracker esophagus. Gastroenterology 1987; 3: 21-33.

139. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC et al. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 1987; 2: 1027-1032.

140. Bassotti G, Pelli MA, Morelli A. Esophageal motor disorders in patients evaluated for dysphagia and/or noncardiac chest pain. Dysphagia. 1992: 3-11.

141. Benjamin SB, Richter JE, Cordova CM et al. Prospective manometric evaluation with pharmacologic provocation of patients with esophageal motility dysfunction. Gastroenterology. 1983; 84: 893-901.

142. Katz PO, Dalton CB, Richter JE et al. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Ann Intern Med 1987; 106: 593-598.

143. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE. Twenty-four hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating noncardiac chest pain. Am J Med. 1991; 90: 576-588.

144. Hsia PC, Maher KA, Lewis JH et al. Utility of upper endoscopy in the evaluation of noncardiac chest pain. Gastrointest Endosc. 1991; 37: 22-32.

145. Breumelhof R, Nadorp JHSM, Akkermans LMA, Smout AJPM. Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. Gastroenterology 1990; 99: 1257-1263.

146. Hewson EG, Dalton CB, Hackshaw BT et al. The prevalence of abnormal esophageal test results in patients with cardiovascular disease and unexplained chest pain. Arch Intern Med 1990; 50: 965-972.

147. Garcia-Pulido J, Patel PH, Hunter WC et al. Esophageal contribution to chest pain in patients with coronary artery disease. Chest 1990; 8: 806-818.

148. Herrington JP, Burns TW, Balart LA. Chest pain and dysphagia in patients with prolonged peristaltic contractile duration of the esophagus. Dig Dis Sci 1984; 9: 134-139.

149. Kahrilas PJ, Lin S, Logemann JA et al. Deglutitive tongue action: volume accommodation and bolus propulsion. Gastroenterology 1993; 04: 152-165.

150. Clouse RE, Lustman PJ. Psychiatric illness and contraction abnormalities of the esophagus. N Engl J Med 1983; 309: 1337-1343.

151. Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. Gastroenterology 1986; 91: 845-849.

152. McMahan TP, Richter JE. Non-cardiac chest pain (NCCP) and irritable bowel syndrome (IBS). Part of a continuum ? Gastroenterology 1986; 90: 1546A.

153. Clouse RE, Eckert TC. Gastrointestinal symptoms of patients with esophageal contraction abnormalities. Dig Dis Sci 1986; 31: 236-245.

154. Meyer GW, Castell DO. Human esophageal response during chest pain induced by swallowing cold liquids. JAMA. 1981; 246: 2057-2063.

155. Kaye MD. Anomalies of peristalsis in idiopathic diffuse oesophageal spasm. Gut 1981; 22: 217-219.

156. Lam HGT, Dekker W, Gerard K et al. Acute noncardiac chest pain in a coronary care unit. Gastroenterology. 1992; 102: 453-457.

157. Ghillebert G, Janssens J, Vantrappen G et al. Ambulatory 24-hour intraoesophageal pH and pressure recordings vs provocation tests in the diagnosis of chest pain of oesophageal origin. Gut. 1990; 31: 738-742.

158. Achem SR, Kolts BE, Wears R et al. Chest pain associated with nutcracker esophagus: a preliminary study of the role of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1993; 88: 187-192.

159. Alban-Davies H, Johns DB, Rhodes J, Newcombe RJ. Angina-like esophageal pain: differentiation from cardiac pain by history. J Clin Gastroenterol. 1985; 7: 477-484.

160. Swamy N. Esophageal spasm: Clinical and manometric response to nitroglycerine and long acting nitrites. Gastroenterology 1977; 72: 23-27.

161. Thomas E, Witt P, Willis M, Morse J. Nifedipine therapy for diffuse esophageal spasm. Southern Med J 1986; 79: 847-853.

162. Blackwell JN, Holt S, Heading RC. Effect of Nifedipine on oesophageal motility and gastric emptying. Digestion. 1981; 21: 50-58.

163. Drenth JPH, Bos LP, Engels LGJ. Efficacy of diltiazem in the treatment of diffuse oesophageal spasm. Aliment Pharmacol Therap 1990; 4: 411-417.

164. Miller LS, Parkman HP, Schiano TD et al. Treatment of symptomatic nonachalasia esophageal motor disorders with botulinum toxin injection at the lower esophageal sphincter. Dig Dis Sci. 1996; 41: 2025-2032.

165. Berezin S, Medow MS, Glassman MS, Newman LJ. Chest pain of gastrointestinal origin. Arch Dis in Childhood. 1988; 63: 1457-1459.

166. Nasrallah SM. Nifedipine in the treatment of diffuse oesophageal spasm (letter). Lancet 1982; 2: 128-135.

167. Orlando RC, Bozymski EM. Clinical and manometric effects of nitroglycerin in diffuse esophageal spasm. N Engl J Med. 1973; 289: 23-32.

168. Parker WA, MacKinnon GL. Nitrites in the treatment of diffuse esophageal spasm. Drug Int Clin Pharm 1981; 15: 806-812.

169. Irving D, Owen WJ, Linsell J et al. Management of diffuse esophageal spasm with balloon dilatation. Gastrointest Radiol. 1992; 17: 189-196.

170. Ebert EC, Ouyang A, Wright SH et al. Pneumatic dilatation in patients with symptomatic diffuse esophageal spasm and lower esophageal sphincter dysfunction. Dig Dis Sci1983; 28: 481.

171. Bourgeois N, Coffernils M, Buset M et al. Management of dysphagia in suspected esophageal motor disorders. Dig Dis Sci. 1991; 36: 268-273.

172. Eypasch E, DeMeester T, Klingman R, Stein H. Physiologic assessment and surgical management of diffuse esophageal spasm. J Thorac Cardio Surg. 1992; 104: 859-894.

173. Ellis Jr FH. Esophagomyotomy for noncardiac chest pain resulting from diffuse esophageal spasm and related disorders. Am J Med. 1992; 92: 129S.

174. Breumelhof R, Timmer R, van Hees AM et al. Low-amplitude distal esophageal spasm as a cause of severe dysphagia for solid food. Am J Gastroenterol 1996; 91: 143-149.

175. Mellow MH. Effect of isosorbide and hydralazine in painful primary esophageal motility disorders. Gastroenterology 1982; 83: 364-373.

176. Jacobson E. Spastic esophagus and mucus colitis: etiology and treatment by progressive relaxation. Arch Intern Med 1927; 9: 433-438.

177. Latimer PR. Biofeedback and self-regulation in the treatment of diffuse esophageal spasm: a single-case study. Biofeedback Self Regul. 1981; 81-86.

178. Winters C, Artnak EJ, Benjamin SB, Castell DO. Esophageal bougienage in symptomatic patients with the nutcracker esophagus. JAMA. 1984; 252: 363.

179. Turner R, Lipshutz W, Miller W et al. Esophageal dysfunction in collagen disease. Am J Med Sci 1973; 265: 191.

180. Clements PJ, Kadell B, Ippoliti A et al. Esophageal motility in progressive systemic sclerosis (PSS). Comparison of cine-radiographic and manometric evaluation. Dig Dis Sci. 1979; 24: 639-642.

181. Kaufman JH, Braverman IM, Spiro HM. Esophageal manometry in scleroderma. Scand J Gastroenterol 1968; 2: 1243-1247.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Carol Stanciu, Sergiu Duca

Cadru nosologic

Boala de reflux gastroesofagian – (BRGE) reprezintă totalitatea simptomelor produse de refluxul conținutului gastric în esofag. *Refluxul gastroesofagian (RGE)* este trecerea unei părți a conținutului gastric în esofag; poate fi *fiziologic* (barieră antireflux nefuncțională) sau *patologic* (mecanismele antireflux sunt incompetente). Conținutul refluat poate fi alcătuit numai din secreție gastrică acidă sau, mai rar, amestecată cu secreții bilio-pancreatice. *Esofagita de reflux* reprezintă o complicație a RGE și presupune leziuni inflamatorii ale mucoasei esofagiene; nu se produce în toate cazurile de RGE patologic (1,2).

Alți termeni care merită să fie reținuți:

- „boala de reflux endoscopic negativă" pentru cazurile care satisfac definiția BRGE, dar care nu prezintă modificări ale mucoasei esofagiene la examenul endoscopic;
- „BRGE cu manifestări extraesofagiene" descrie procesul patologic secundar RGE în alte organe decât esofagul (3).

Epidemiologie

Incidența reală a BRGE nu este cunoscută cu exactitate, întrucât există numeroase cazuri asimptomatice și altele cu manifestări atipice.

Mai frecventă în țările dezvoltate, BRGE este mai rară în țările în curs de dezvoltare, astfel încât prevalența bolii variază de la mai puțin de 1% în Senegal la peste 20% în Anglia (4).

Cu certitudine, în momentul de față, BRGE reprezintă cea mai frecventă tulburare a tractului digestiv superior în țările avansate ale lumii vestice; se estimează că o persoană din 10 prezintă simptome de RGE, iar în SUA numărul acestora se apropie de 100 de milioane, 7% din populația acestei țări prezentând zilnic simptome tipice (5-7). Statisticile europene privind prevalența BRGE sunt comparabile cu cele americane; astfel, simptomele tipice de reflux sunt prezente la 10% din populația adultă a Finlandei, 20% a Franței și 25% a Suediei (8-12). În țara noastră prevalența BRGE nu este precizată; lipsesc statistici concludente, dar există certitudinea că afecțiunea este mai frecventă decât se raportează.

Prevalența esofagitei de reflux variază în seriile endoscopice între 12%-20% (13); se întâlnește aproape la jumătate dintre pacienții cu BRGE (14) și doar la 2%-5% în populația generală asimptomatică (15).

Conform celor mai multe studii, prevalența BRGE este mai mare la bărbați și vârstnici (tabelul I) (14).

În ansamblu, masa bolnavilor cu reflux se prezintă ca un *iceberg* (16) – cea mai mare parte a acestora, cu simptome blânde și sporadice, nu se prezintă la medic și în felul acesta rămâne necunoscută; din această distribuție rezultă clar că datele epidemiologice privind BRGE sunt departe de a fi complete și precise.

Etiologie

Cauza cea mai frecven poate provoca RGE (tusea, corsetul și centura prea strânse, tumorile abdominale gigante, ascita voluminoasă). BRGE apare după vagotomie, gastrectomie, intervenții chirurgicale în regiunea esogastrică, în sclerodermie și neuropatie autonomă diabetică. RGE este frecvent în sarcină, dar poate fi indus și de alți numeroși factori, ca fumatul, alcoolul, obezitatea, întârzierea evacuării gastrice, unele medicamente (anticolinergice neselective, xantine, nitriți etc.), sclerozarea varicelor esofagiene etc. (17-22).

Patogeneză

Patogeneza BRGE este multifactorială și prezentată sumar în fig. 1.

Incompetența mecanismelor de barieră antireflux

Sfincterul esofagian inferior *(SEI)* este structura cu cel mai important rol în bariera antireflux, presiunea bazală medie a acestuia fiind semnificativ mai redusă (< 10 mm Hg) la pacienții cu BRGE decât la persoanele sănătoase (20 mm Hg) (23-28).

Studiile manometrice arată că presiunea SEI are o componentă tonică (determinată de presiunea intrinsecă a SEI) și una fazică (atribuită contracțiilor diafragmului crural în timpul inspirului) în care presiunea o depășește pe cea tonică. În mod normal, SEI și diafragmul crural coincid anatomic (fig. 2a), acesta din urmă având rolul unui al doilea sfincter care crește presiunea SEI; ambele reprezintă elementul principal al barierei antireflux de la joncțiunea esogastrică. La bolnavii cu hernie hiatală se produce o deplasare anatomică a SEI față de diafragmul crural, urmarea fiind apariția a două zone de presiune crescută (SEI și diafragmul crural) și a uneia cu presiune joasă, situată între ele, reprezentată de hernia hiatală (fig. 2b); presiunile diferențiale rezultate întârzie clearance-ul esofagian care, adăugat unei presiuni bazale scăzute a SEI, explică frecvența ridicată a esofagitei la bolnavii cu hernie hiatală (29,30).

SEI este responsabil de apariția RGE prin următoarele mecanisme:

Relaxarea tranzitorie a SEI (RTSEI) este o relaxare completă a sfincterului, care nu este declanșată de deglutiție și reprezintă cauza majoră a RGE atât „fiziologic", cât și „patologic"; mai mult, ea explică de ce refluxul apare și la cei la care presiunea bazală a SEI este normală (31-33). Controlul fiziologic al RTSEI reprezintă un proces complex în care sunt implicați oxidul nitric,

Tabelul I

Factori epidemiologici în BRGE

Factori geografici	BRGE este mai frecventă în SUA și Europa decât în Africa și Extremul Orient
Factori genetici	posibil origine genetică a unor forme severe de BRGE (asociate cu sindrom Barrett)
Vârsta	prevalența BRGE crește cu vârsta (mai ales după 40 de ani)
Sexul	prevalența BRGE este mai mare la bărbați
Hernia hiatală, fumatul, alcoolul și antiinflamatoriile nonsteroidiene	toate cresc incidența BRGE

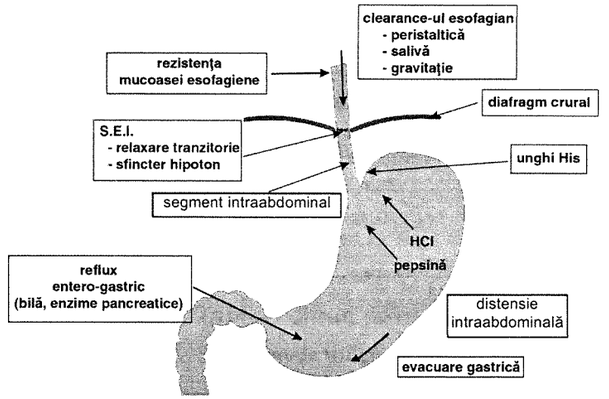


Fig. 1. Patogeneza bolii de reflux gastroesofagian.

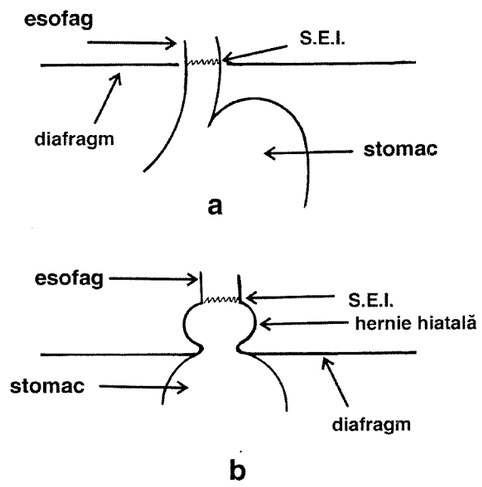


Fig. 2. Relația anatomică între SEI și diafragmul crural: a) normal, SEI și diafragmul crural coincid anatomic; b) deplasarea anatomică a SEI față de diafragmul crural la bolnavii cu hernie hiatală.

colecistokinina endogenă și un reflex vago-vagal determinat de distensia mecanoreceptorilor localizați în peretele porțiunii proximale a stomacului (34-39). RTSEI este semnificativ mai frecventă la pacienții cu BRGE (mai ales în perioada postprandială) decât la persoanele sănătoase.

Răspuns adaptativ anormal al SEI la creșterea presiunii intraabdominale – la persoanele sănătoase, creșterea presiunii intraabdominale (intragastrice) determină o creștere a presiunii SEI într-o măsură mai mare, astfel încât refluxul este împiedicat; din contră, la o parte dintre bolnavii cu RGE, răspunsul adaptativ al SEI este inadecvat (presiunea intragastrică depășind-o pe cea a SEI), urmarea fiind apariția refluxului (25,27).

SEI hipotensiv: o presiune bazală a SEI mai mică de 10 mmHg favorizează apariția RGE (23,38,39). Există mulți factori care determină scăderea presiunii SEI (tabel II); studii numeroase subliniază însă absența corelației dintre presiunea SEI și prezența sau absența RGE (23,31).

Segmentul intraabdominal al esofagului, cu o lungime de 3-4 cm, este supus acelorași variații de presiune în timpul mișcărilor respiratorii și care se anulează reciproc; ca și stomacul când segmentul intraabdominal al esofagului lipsește, mișcările respiratorii măresc presiunea intragastrică și o scad pe cea esofagiană, rezultatul fiind apariția unui gradient de presiune care favorizează RGE. Ligamentul freno-esofagian cu inserție caudală anormală determină o scurtare a segmentului intraabdominal al esofagului și astfel favorizează apariția refluxului.

Unghiul Hiss format la unirea esofagului cu stomacul este, în mod normal, ascuțit și are rol de clapă care se opune returnării conținutului gastric în esofag; un unghi Hiss lărgit își pierde rolul de prevenire a refluxului (40).

Pliurile mucoasei gastrice la nivelul joncțiunii esogastrice alcătuiesc o „frână" cu rol în prevenirea RGE.

Clearance-ul esofagian

Definește capacitatea esofagului de a curăți materialul refluat și se realizează prin trei mecanisme:
- activitatea motorie (undele peristaltice esofagiene);
- forța gravitațională;

Tabelul II

Simptomatologia bolii de reflux gastroesofagian

Simptome tipice	*pirozis* *regurgitații* *eructații* *sialoree* *odinofagie*
Simptome atipice	*ORL* *pulmonare* *durere toracică noncardiacă*
Simptome datorate complicațiilor	*disfagie* *durere retrosternală* *hemoragie digestivă superioară* *tuse* *hemoptizie*
Simptome de alarmă	*scădere ponderală* *disfagie* *hemoragie digestivă superioară* *anemie*

- deglutiția salivei (neutralizează acidul). Curățirea cât mai rapidă a materialului nociv refluat este necesară pentru a reduce la minim timpul de contact al acestuia cu mucoasa esofagiană. Clearance-ul esofagian este un fenomen în doi timpi: clearance-ul de volum (realizat prin peristaltica esofagiană) și clearance-ul chimic (realizat prin înghițirea salivei alcaline).

După un episod de reflux, peristaltica esofagiană (undele peristaltice primare și secundare) „curăță" acidul, dar suprafața mucoasei esofagiene menține încă un pH scăzut care va fi normalizat de bicarbonatul conținut în salivă. În BRGE peristaltica esofagiană este inadecvată la aproape jumătate dintre bolnavi, ceea ce explică clearance-ul prelungit (41). În poziție orizontală, clearance-ul esofagian este și mai mult prelungit, timpul de contact al mucoasei esofagiene cu acidul refluat este mai mare, pirozisul și regurgitația acidă mai severe și bolnavii simt nevoia de a adopta poziția șezândă (42). Clearance-ul chimic este întârziat în timpul nopții, când secreția salivară practic încetează, neutralizarea conținutului gastric refluat în esofag fiind semnificativ redusă (43).

Gradul de severitate a esofagitei peptice se corelează cu durata (nu cu frecvența) contactului dintre mucoasa esofagiană și acidul refluat în esofag, ceea ce demonstrează rolul important al clearance-ului esofagian în patogeneza BRGE.

Întârzierea evacuării gastrice

Urmare a unei tulburări a motilității gastroduodenale, determină distensie gastrică postprandială care declanșează, prin reflex vagal, relaxarea tranzitorie a SEI, consecința fiind returnarea conținutului gastric în esofag (44).

Conținutul refluxului

Poate fi acid, alcalin și mixt. Agresivitatea materialului refluat în esofag este în principal legată de prezența și concentrația HCl; suprimarea secreției acide cu doze mari de inhibitori ai pompei de protoni antrenează dispariția simptomelor și leziunilor la majoritatea bolnavilor (45). Există o relație netă între severitatea esofagitei și durata expunerii acide a esofagului, refluxul nocturn fiind mai agresiv, deoarece mecanismele clearance-ului esofagian sunt mai puțin eficace în timpul nopții (43). Rolul acizilor biliari și al enzimelor pancreatice este un subiect controversat; acizii biliari potențează efectul nociv al HCl și pepsinei, rezultatul fiind lezarea mai severă a mucoasei esofagiene (46,47). Dintre bolnavii cu gastrectomie parțială, esofagita a fost constatată numai la cei cu reflux mixt (acid și alcalin), refluxul alcalin pur producând simptome fără să lezeze însă mucoasa esofagiană (48).

Capacitatea de apărare a mucoasei esofagiene – rezistența mucoasei esofagiene este plurifactorială, reprezentată de stratul de mucus, joncțiunile intercelulare, capacitatea de regenerare a epiteliului esofagian și prostaglandinele tisulare (48). Dintre mecanismele care determină scăderea rezistenței mucoasei esofagiene la acid se menționează reducerea secreției de mucus și bicarbonat de către celulele epiteliale, precum și insuficienta eliberare de prostaglandine (49).

Mecanismele de producere a simptomatologiei

Stimularea chemoreceptorilor de către refluatul acid produce pirozis, iar stimularea mecanoreceptorilor prin distensia esofagului inferior secundară refluxului determină contracții esofagiene viguroase și eventual durere. Studii recente evidențiază lipsa de corelație între severitatea leziunilor endoscopice, durata expunerii mucoasei esofagiene la acid și intensitatea simptomelor clinice (50). Aproximativ 30% dintre pacienții cu BRGE prezintă o hipersensibilitate esofagiană la stimulii mecanici și chimici (51).

***Helicobacter pylori* și BRGE**

Rolul exact al infecției cu *Helicobacter pylori* în patogeneza BRGE rămâne încă neclar, deși cele mai multe date sugerează că infecția cu *Helicobacter pylori* (în particular, tulpinile Cag A – pozitive) ar avea un efect protector împotriva dezvoltării esofagitei și metaplaziei intestinale (52).

Morfopatologie

Macroscopic, la examenul endoscopic, mucoasa esofagiană poate fi normală sau să prezinte modificări diverse: eritem, edem, friabilitate, exsudat, eroziuni, ulcer, stenoză sau epiteliu Barett.

Histologic, modificarea esențială este lărgirea zonei bazale care depășește 15% din grosimea epiteliului esofagian; această hiperplazie reflectă rata de multiplicare a celulelor ca răspuns la agresiunea materialului refluat (fig. 3).

Alungirea papilelor este urmarea procesului de descuamare a celulelor epiteliale. Existența unui infiltrat celular cu polinucleare în lamina propria și epiteliu indică prezența esofagitei ca formă distinctă de modificările induse de reflux (53).

Tablou clinic (tabelul III)

Simptomele tipice ale BRGE sunt pirozisul și regurgitația acidă.

Pirozisul reprezintă cea mai obișnuită manifestare clinică a refluxului; este descris de bolnav ca o senzație de arsură retrosternală, care apare mai frecvent după mese (la 30-60 de min), sau când bolnavul se apleacă înainte sau când stă culcat la orizontală; se calmează la administrarea de antiacide.

Alcoolul, lichidele fierbinți (ceai, cafea) și alți factori accentuează pirozisul (tabelul II).

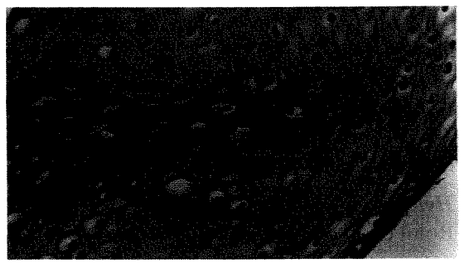
Pirozisul este prezent la cel puțin 75% dintre bolnavii cu reflux, dar frecvența apariției sale nu se corelează cu severitatea BRGE (54). Există și alte boli care pot determina pirozis (ulcerul duodenal, acalazia cardiei, cancerul antro-piloric).

Mecanismul de producere a pirozisului nu este bine stabilit, frecvența și intensitatea acestuia necorelându-se cu severitatea leziunilor evidențiate endoscopic sau cu durata expunerii acide determinată prin monitorizarea pH-ului esofagian (50); astfel, pacienți cu BRGE complicată (stenoză, esofag Barett) prezintă o sensibilitate redusă la acid, iar alții, cu aspect endoscopic normal, prezintă pirozis sever (55). Explicația acestor discordanțe este sensibilitatea diferită a mucoasei esofagiene de la un bolnav la altul (51).

Regurgitația conținutului gastric în esofag este simțită de către bolnav ca un gust acru (acid) sau amar (alcalin) în faringe.

Eructația, adesea prezentă, nu este un simptom specific, fiind întâlnită frecvent și în alte afecțiuni gastrointestinale.

Sialoreea este secundară reflexului esofagosalivar, declanșat în momentul contactului dintre conținutul gastric refluat cu mucoasa esofagiană.



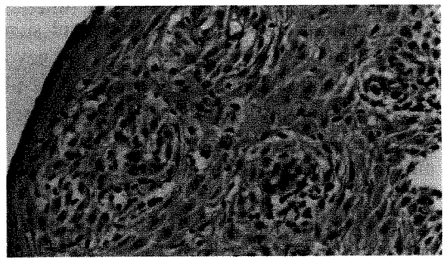


Fig. 3. BRGE – modificări histologice:
a) epiteliu esofagian hiperplazic cu alungirea marcată a papilelor, congestie vasculară papilară și aflux de polinucleare neutrofile (M.E – 300 x);
b) epiteliu esofagian hiperplazic caracterizat prin creșterea numărului de straturi bazale și numeroase papile (secționate transversal) apropiate de suprafața epitelială, cu congestie marcată și aflux de polinucleare neutrofile (M.E.– 300x).

Tabelul III

Factori care determină creșterea frecvenței pirozisului

Factorii care scad presiunea sfincterului esofagian inferior	Iritanți ai mucoasei esofagiene	Creșterea presiunii intraabdominale
• Fumatul • Alcoolul • Alimentele – grăsimi – ciocolată • Medicamentele – teofilina – anticolinergice – nitrați – progesteron – blocanți ai canalelor de Ca – antagoniști alfa-adrenergici – diazepam	• Medicamentele – aspirină – tetraciclină – potasiu (tablete) – săruri de Fe • Alimentele și băuturile – citrice – ceaiul – Coca-Cola – bere	• Aplecarea înainte • Exercițiul fizic • Ridicarea de greutăți • Efortul de defecație

Odinofagia – deglutiția dureroasă – apare în prezența esofagitei sau a unui spasm al sfincterului esofagian superior.

Simptomele atipice (extraesofagiene), digestive și extradigestive, se întâlnesc la aproximativ 1/3 dintre bolnavii cu BRGE (56-58).

Manifestările extraesofagiene sunt extrem de variate (tabel IV), pacienții adresându-se de obicei altor specialități (cardiologie, pneumologie, ORL). Se apreciază că aproximativ 80% dintre astmatici (59), 33-90% dintre copiii și adulții cu bronșită cronică și fibroză pulmonară (60), 5-10% cu simptome din sfera ORL și peste jumătate dintre bolnavii cu dureri precordiale (61) prezintă dovezi clare pentru diagnosticul BRGE.

Manifestările pulmonare ale BRGE sunt secundare fie microaspirației pulmonare a conținutului gastric acid care produce lezarea mucoasei și infecție secundară, fie unui reflex de bronhoconstricție mediat vagal indus prin iritația esofagului de refluxul acid (62).

Durerea toracică noncardiacă, cu sediul retrosternal, caracter constrictiv și iradiere spre gât, umeri și uneori brațe, este de multe ori dificil de diferențiat de durerea din angina pectorală; tabloul clinic poate fi și mai confuz, ca urmare a răspunsului terapeutic la nitroglicerină (ameliorează și durerea noncardiacă datorată BRGE). Durerea toracică noncardiacă din BRGE este secundară unei tulburări de motilitate esofagiană (spasm difuz) sau/și refluxului gastric acid (63). Testul cel mai fidel de diagnostic al durerii toracice noncardiace datorate BRGE este monitorizarea pH-ului esofagian (56,63).

Manifestările din sfera ORL sunt secundare refluxului acid în orofaringe ca urmare a incompetenței sfincterului esofagian superior și a unor tulburări în reflexele esofago-glotic și faringo-glotic (64); monitorizarea prelungită și simultană a pH-ului la nivelul esofagului și faringelui este testul cel mai sensibil pentru diagnosticul afectării structurilor din sfera ORL în cursul BRGE (64).

Simptome datorate complicațiilor: disfagie, durere retrosternală sau hemoragie digestivă (în prezența esofagitei sau stenozei peptice), tuse și hemoptizie (pneumopatie prin aspirație).

Simptomele de alarmă – scăderea în greutate, disfagia, hemoragia digestivă și anemia – indică o complicație a BRGE sau o altă boală severă care necesită unele explorări endoscopice și radiologice ce nu suferă amânare.

Explorări diagnostice

Metodele de diagnostic paraclinic sunt multiple și variate, în funcție de obiectivele urmărite (tabelul V).

Examenul radiologic baritat

Examenul radiologic baritat – tehnica cea mai veche de diagnostic – se efectuează cu bolnavul în poziție Trendelenburg. Are valoare diagnostică redusă – în aproximativ 2/3 dintre cazurile de RGE, examenul radiologic nu evidențiază refluxul. Examenul radiologic prezintă însă și unele avantaje: este ușor de efectuat, poate evidenția existența unei hernii hiatale, a unei tulburări motorii esofagiene, a unei complicații a refluxului (stenoză) sau a unei staze gastrice (65). Indicația majoră a examenului radiologic ca explorare inițială este prezența disfagiei la un bolnav cu simptome tipice de RGE.

Monitorizarea pH-ului esofagian

Înregistrarea continuă timp de 24 de ore a pH-ului esofagian se face cu ajutorul unui electrod de sticlă sau antimoniu plasat pe cale nazală la 5 cm deasupra SEI și conectat la un sistem de înregistrare purtat de bolnav în timpul activității sale zilnice, datele culese fiind apoi analizate de computer (sistem Holter). Monitorizarea se practică ambulator, aparatul având markeri pentru înregistrarea evenimentelor (simptome, masă, poziție, activitate etc.) de către bolnav, în decursul celor 24 de ore de înregistrare.

Un episod de reflux se definește prin scăderea pH-ului esofagian sub 4 (normal, pH-ul esofagian este mai mare sau egal cu 6). Se analizează următorii parametri:

- numărul total de episoade de reflux;
- procentul de timp cu pH sub 4;
- numărul episoadelor de reflux mai lungi de 5 minute;
- cel mai lung episod de reflux. Normal, limita superioară a expunerii totale a esofagului

Tabelul IV

Simptome atipice (extraesofagiene) în BRGE

ORL: arsuri bucale, gingivită, eroziuni dentare, disfonie, senzație de corp străin în gât, faringită, laringită, laringospasm, ulcer și polip laringian, disfuncție cricofaringiană, stenoză subglotică, sinuzită, otită medie
Pulmonare: astm, tuse cu caracter cronic, fibroză, abces pulmonar
Durere toracică noncardiacă
Diverse: torticolis, durere cervicală

la un pH mai mic de 4 este de 5%, numărul total al episoadelor de reflux este mai mic de 50, iar numărul episoadelor de reflux mai lungi de 5 min este inferior sau egal cu 3 (66). Considerată până recent ca „standardul de aur" pentru diagnosticul BRGE, monitorizarea pH-ului esofagian și-a pierdut din interes, indicațiile actuale fiind prezentate în tabelul VI (67).

Evaluarea refluxului duodenogastroesofagian („refluxul alcalin"), făcută până recent prin metode invazive (aspirație) sau semicantitative (scintigrafie cu HIDA), este efectuată acum prin bilimetrie, care constă în măsurarea concentrației de bilirubină intragastrică și intraesofagiană cu ajutorul unei sonde fibro-optice miniaturizate conectate unui spectrofotometru (Bilitec 2000, Symetics, Stockholm).

Manometria esofagiană

Bolnavii cu RGE au presiunea SEI semnificativ mai redusă (sub 10 mmHg) decât a subiecților normali (20 mmHg), contracții nonperistaltice mai frecvente, viteză de propagare mai mică a contracțiilor peristaltice (68) și relaxare tranzitorie a SEI mai frecventă (69).

Manometria staționară nu are valoare diagnostică pentru un bolnav cu RGE, neexistând o corelație între presiunea bazală a SEI și simptomatologia de RGE sau gradul de esofagită, iar sensibilitatea și specificitatea metodei sunt reduse. Dacă presiunea bazală a SEI este mai mică de 6 mmHg, manometria esofagiană are o valoare prognostică, în sensul evoluției mai severe a BRGE.

Manometria ambulatorie se combină cu pH-metria și este indicată în special la bolnavii cu durere pseudoanginoasă.

Examenul scintigrafic

Examenul scintigrafic se efectuează după ingestia unui prânz marcat cu ^{99}Tc pentru lichide și cu ^{131}T pentru solide, calculându-se conținutul gastric marcat refluat în esofag; când acesta depășește 4% din cantitatea ingerată se consideră reflux patologic.

Tabelul V

Explorări diagnostice în boala de reflux gastroesofagian

Explorări care să dovedească prezența refluxului gastroesofagian
a) Examenul radiologic baritat
b) Monitorizarea pH-ului esofagian
c) Examenul scintigrafic gastroesofagian
Explorări pentru precizarea relației reflux – simptome
a) Testul perfuziei acide (Bernstein)
b) Monitorizarea pH-ului esofagian
c) „Testul terapeutic"
Explorări pentru determinarea etiopatogenezei
a) Manometria esofagiană
b) Clearance-ul esofagian acid
c) Clearance-ul esofagian izotopic
d) Analiza conținutului gastric refluat în esofag
Explorări pentru evidențierea leziunilor esofagiene produse de refluxul gastroesofagian
a) Examenul radiologic baritat
b) Esofagoscopia
c) Examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie

Tabelul VI

Recomandările principale pentru monitorizarea pH-ului esofagian
(American Gastroenterological Association)

• Evidențierea unui RGE acid anormal la un bolnav cu aspect endoscopic normal
• Bolnavi care au indicație chirurgicală (indiferent de procedeul antireflux); postoperator, când simptomatologia RGE persistă
• Bolnavii cu simptome de RGE, examen endoscopic normal și lipsă de răspuns la tratamentul cu inhibitori de pompă protonică (Omeprazol)
• Bolnavi cu durere toracică noncardiacă
• Bolnavi cu manifestări clinice din sfera ORL
• Bolnavi cu astm nonalergic

Clearance-ul esofagian izotopic apreciază timpul de „curățire" din esofag a radiotrasorului (^{99m}Technetium) administrat peroral și depinde de eficiența contracțiilor peristaltice; prelungirea clearance-ului esofagian se întâlnește la aproximativ jumătate dintre bolnavii cu BRGE. Metoda este neinvazivă, de unde și utilizarea sa la copii, dar are o sensibilitate scăzută (4,70).

Testul perfuziei acide (Bernstein)

Perfuzia intraesofagiană de HCl 0.1 N pe un cateter al cărui capăt distal este plasat la 5-8 cm deasupra SEI produce pirozis cu caractere similare celui spontan la bolnavul cu sensibilitate esofagiană crescută la acid sau la cei cu esofagită peptică. Testul Bernstein are o sensibilitate de 60-80% și o specificitate de aproximativ 85% (71).

Esofagoscopia

Esofagoscopia face parte integrantă din evaluarea BRGE din următoarele motive:

- este esențială pentru diagnosticul de esofagită, pentru stabilirea gradului de severitate a esofagitei și a eventualului răspuns terapeutic (cu cât leziunile mucoasei sunt mai severe, cu atât răspunsul terapeutic va fi mai slab);
- este unica metodă care permite diferențierea bolnavilor cu BRGE fără esofagită (BRGE-endoscopic negativă) de cei care au esofagită;
- evaluează complicațiile BRGE;
- oferă posibilitatea prelevării biopsiilor;
- permite diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni esofagiene (72-75).

Examenul endoscopic este indicat la toți bolnavii care prezintă simptome „de alarmă" (disfagie, scădere în greutate, hemoragie digestivă superioară, anemie) sau nu răspund la tratament medical și la bolnavii vârstnici, când se prezintă la prima consultație pentru o simptomatologie de reflux (76).

Esofagita este prezentă la 30-50% dintre bolnavii cu RGE examinați endoscopic (77). Există mai multe clasificări endoscopice ale esofagitei peptice; cele mai frecvent folosite – Savary-Miller (72) și Los-Angeles (73) – sunt sistematizate în tabelul VII.

Examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie evidențiază ulcerații, infiltrat cu polimorfonucleare și prelungirea papilelor care ocupă două treimi din grosimea epiteliului esofagian.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul BRGE este ușor în prezența simptomelor tipice; astfel, la un bolnav cu vârsta sub 50 de ani care prezintă pirozis neînsoțit de simptome atipice sau de alarmă, diagnosticul este stabilit numai pe bază clinică, fără a recurge la explorări complementare (76,78). Specificitatea pirozisului pentru diagnosticul BRGE a fost apreciată la 90-95% (79), dar sensibilitatea sa este mult mai redusă. Prezența doar a simptomelor atipice sau a celor de alarmă nu poate fi reținută ca argument în favoarea diagnosticului de BRGE (80).

Prezența simptomelor tipice (pirozis, regurgitații acide) nu permite diferențierea între BRGE complicată cu esofagită și BRGE endoscopic negativă; în consecință, esofagoscopia reprezintă examenul esențial pentru diagnosticul de esofagită (81).

Monitorizarea pH-ului esofagian reprezintă încă examenul de referință pentru diagnosticul de RGE, cu o sensibilitate de 90-95% și o specificitate de 85-100% (82). La bolnavii cu simptome tipice de RGE, pH-metria esofagiană nu furnizează date suplimentare pentru diagnostic; în schimb, metoda reprezintă un mijloc de diagnostic primordial în cazurile cu simptome atipice.

Examenul radiologic baritat, cu o sensibilitate redusă și specificitate mediocră, nu are valoare diagnostică pentru BRGE necomplicată, iar scintigrafia cu ^{99}Tc este inutilă pentru diagnosticul de RGE la adult.

Manometria esofagiană nu prezintă interes pentru diagnosticul de BRGE.

Tabelul VII

Sistemul de clasificare Savary-Miller și Los Angeles pentru diagnosticul esofagitei

Savary-Miller	Los Angeles
Grad 1. Eroziuni eritematoase sau eritemato-exsudative, unice sau multiple, neconfluente	A. Una sau mai multe eroziuni cu lungimea mai mică de 5 mm
Grad 2. Eroziuni multiple, confluente, necircumferențiale	B. Prezența cel puțin a unei pierderi de substanță mai mare de 5 mm, dar neconfluentă
Grad 3. Eroziuni confluente, interesează întreaga circumferință a esofagului	C. Prezența cel puțin a unei pierderi de substanță extinsă între trei sau patru pliuri de mucoasă, necircumferențială
Grad 4. Complicație: ulcer, stenoză, metaplazie Barrett	D. Pierderi de substanță circumferențiale

„Testul terapeutic" evaluează răspunsul simptomelor de reflux sub tratament cu omeprazol în doze forte (40 mg x 2/zi) timp de o săptămână; dispariția simptomelor sau ameliorarea netă a acestora permite stabilirea unei relații clare cu un RGE acid (83,84); are avantajul simplității și al costului redus și, în plus, este neinvaziv, cu o sensibilitate de 70-80 % și o specificitate de 55-85%. Testul terapeutic, care trebuie diferențiat de tratamentul „empiric" (diverse medicamente administrate timp îndelungat), are indicație pentru diagnosticul BRGE la cei cu simptome tipice, în prezența simptomelor atipice (stabilește indirect relația dintre simptome și refluxul acid), a unei esofagite peptice diagnosticate anterior endoscopic, precum și în cazurile la care se suspectează hipersensibilitate esofagiană asociată simptomelor tipice sau atipice de BRGE endoscopic negativă și cu pH-metrie esofagiană în limite normale.

Fig. 4 prezintă un algoritm al strategiei diagnostice în BRGE.

Diagnostic diferențial

Cuprinde numeroase afecțiuni:

- esofagită de alte etiologii (postcaustică, herpetică etc.) – diagnosticul se stabilește clinic și endoscopic.
- acalazia cardiei – simptomul clinic dominant este disfagia, iar aspectul radiologic și incapacitatea de relaxare la deglutiție a SEI diferențiază ușor acalazia de BRGE.
- cancerul esofagian – se exclude endoscopic și radiologic.
- spasmul difuz esofagian – diagnosticul se precizează radiologic și manometric.
- diverticulii esofagieni – sunt diagnosticați prin examen radiologic și endoscopic.
- angina pectorală se diferențiază prin caracterele durerii, modificările electrocardiografice și cele evidențiate prin coronarografie.
- bolile manifestate prin durere iradiată retrosternal: ulcer duodenal, ulcer gastric, colecistopatiile litiazice – sunt diferențiate prin datele clinice și paraclinice (endoscopie, examen radiologic, ecografie).

Forme clinice

BRGE cu simptome „de alarmă" este forma clinică în care predomină disfagia, anemia, scăderea în greutate, durerea toracică.

BRGE din sarcină – simptome clinice tipice de RGE sunt prezente la 70% dintre femeile gravide (în special în ultimul trimestru de sarcină) și dispar după naștere (20). Dintre factorii implicați în apariția refluxului la gravide se menționează creșterea presiunii intraabdominale, modificarea elementelor anatomice normale care alcătuiesc bariera antireflux și scăderea presiunii SEI (21).

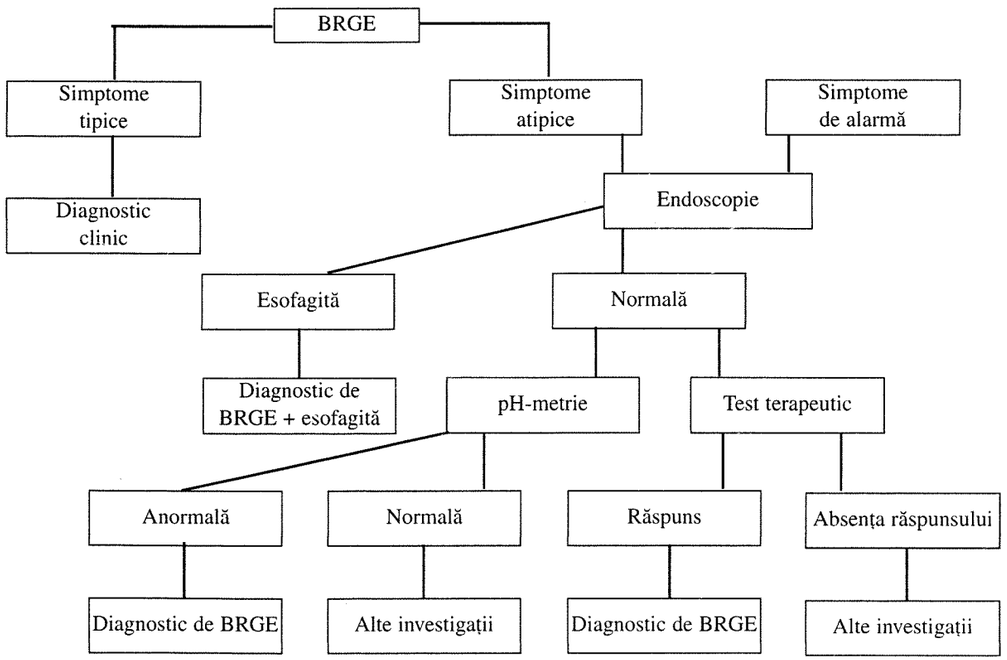


Fig. 4. Strategia diagnosticului bolii de reflux gastroesofagian.

BRGE în sclerodermie apare secundar scăderii presiunii SEI și creșterii clearance-ului esofagian ca urmare a afectării musculaturii netede (85).

BRGE cu durere toracică pseudoanginoasă (noncoronariană) – aproximativ un sfert dintre bolnavii cu durere precordială au angiografia coronariană normală, fiind clasificați prezentând „durere toracică noncardiacă" (86), iar dintre aceștia jumătate au BRGE evidențiată prin monitorizarea pH-ului esofagian (61). Durerea retrosternală sau precordială secundară BRGE poate mima durerea din angina pectorală, fiind descrisă de bolnav ca având caracter constrictiv („gheară", „greutate"), localizată retrosternal, cu iradiere la baza gâtului, umeri și chiar brațe; apare mai frecvent postprandial, trezește deseori bolnavul din somn și poate fi declanșată de eforturile fizice mari și emoții, ceea ce face și mai dificilă diferențierea de durerea anginoasă. Excluderea unei cauze cardiace a durerii este esențială și se poate face prin electrocardiogramă (inclusiv testul la efort), ecocardiografie și, eventual, angiografie coronariană la persoanele peste 40-50 de ani. Monitorizarea pH-ului esofagian este metoda care documentează prezența refluxului și relația acestuia cu durerea retrosternală descrisă de bolnav.

Evoluție

Evoluția BRGE este în general benignă, complicațiile apărând la un procent mic de bolnavi. Simptomele recidivează adesea și cei mai mulți bolnavi necesită tratament de întreținere pentru o lungă perioadă de timp.

Complicații

Esofagita de reflux (esofagita peptică) reprezintă cea mai frecventă complicație a BRGE, interesând aproximativ 10% dintre bolnavii cu reflux (77). Simptomatologia clinică este asemănătoare BRGE cu mențiunea că, în funcție de gradul esofagitei, apar frecvent și simptome „de alarmă" (disfagie, anemie, denutriție); în general însă, nu există corelație între tabloul clinic și severitatea leziunilor morfologice. Diagnosticul se stabilește endoscopic (tabel VII), iar examenul histopatologic al biopsiilor prelevate aduce confirmarea morfologică.

Stenoza eofagiană benignă (peptică) reprezintă procesul de cicatrizare a leziunilor inflamatorii și se instalează încet, după ani de evoluție a BRGE. Prevalența stenozei peptice la bolnavii cu BRGE variază între 7 și 23% (87). Dintre factorii de risc pentru dezvoltarea unei stenoze peptice, pe lângă durata lungă de evoluție a bolii de reflux, se menționează vârsta înaintată, scăderea semnificativă a presiunii SEI și tulburări ale peristalticii esofagiene, ultima responsabilă și pentru un clearance esofagian anormal (88). Clinic, simptomul dominant este disfagia progresivă. Diagnosticul este stabilit radiologic (fig. 5) și endoscopic (fig. 6). De obicei, stenoza peptică este situată în segmentul inferior al esofagului și se întinde pe o lungime scurtă.

Sindromul Barrett (endobrahiesofagul) (cap. Esofagul Barret)

Ulcerul esofagian este rar și apare pe fondul unei esofagite de reflux și esofag Barrett. Simptomul principal este durerea retrosternală cu iradiere dorsală. Diagnosticul este stabilit radiologic și endocopic.

Perforația ulcerului esofagian, rarisimă, determină mediastinită.

Hemoragia digestivă superioară – hematemeză sau/și melenă, determină anemie. Endoscopia în urgență este investigația esențială pentru precizarea diagnosticului.

Prognostic

În ciuda evoluției cronice și a posibilității apariției complicațiilor, prognosticul rămâne în ansamblu bun, mortalitatea BRGE raportată direct fiind foarte scăzută.

Tratament

Tratamentul medical

Scopurile tratamentului medical sunt următoarele:

- ameliorarea (dispariția) simptomatologiei de reflux;
- vindecarea/ameliorarea leziunilor morfologice;
- prevenirea complicațiilor;
- prevenirea recurențelor bolii;
- prevenirea intervențiilor chirurgicale.

Obiectivele tratamentului pot fi îndeplinite prin reversibilitatea mecanismelor fiziopatologice (creșterea presiunii SEI spre valori normale, ameliorarea clearance-ului esofagian și a evacuării gastrice etc.), reducerea puterii agresive a conținutului refluat, reducerea numărului și duratei episoadelor de reflux. De asemenea, trebuie de avut în vedere costul cât mai redus al tratamentului, precum și prevenirea efectelor secundare ale unor medicamente administrate pe o lungă perioadă de timp.

Măsuri generale

Modificarea stilului de viață reprezintă prima măsură terapeutică, urmată deseori de diminuarea simptomatologiei BRGE (89).

Regimul alimentar

Se recomandă prânzuri mici și repetate, cu excluderea alcoolului, grăsimilor, cafelei, ciocolatei, citricelor, coca-colei, sucului de roșii, condimentelor; toate acestea scad presiunea SEI, cresc secreția gastrică de acid, cresc volumul și presiunea intragastrică, întârzie evacuarea gastrică, irită mucoasa esofagiană și agravează simptomatologia bolii de reflux (90-94). Pentru obezi se recomandă un regim hipocaloric în scopul reducerii în greutate; cercetări recente sugerează că obezitatea are un rol îndoielnic în inducerea RGE, iar reducerea în greutate are mai puțină importanță decât schimbările permanente în obieceiurile alimentare (95-97). Alcoolul scade presiunea SEI și amplitudinea contracțiilor esofagiene (prelungind clearance-ul esofagian) și întârzie evacuarea gastrică. Masa de seară trebuie să fie luată cu cel puțin două ore înainte de culcare.

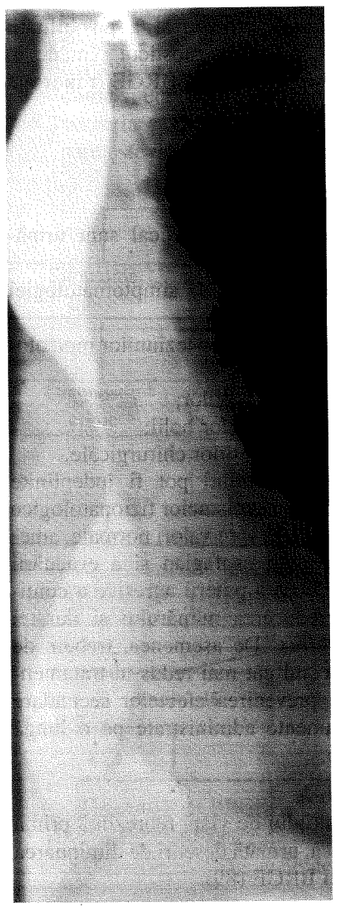
Interzicerea fumatului

Fumatul produce scăderea presiunii SEI și creșterea consecutivă a numărului episoadelor de reflux (18,98); în plus, favorizează refluxul duodenogastric.

Recomandări posturale

Se recomandă ca în timpul somnului sau odihnei capul patului să fie ridicat cu 10-15 cm prin plasarea unei bucăți de lemn (sau cărămidă) pentru a favoriza tranzitul oro-caudal al esofagului (99-102). De asemenea, se recomandă evitarea unor mișcări care cresc presiunea intraabdominală (ridicarea unor greutăți, flexia trunchiului pe abdomen, exercițiul fizic intens) (103,104).

Evitarea medicamentelor care scad presiunea SEI: nitriții, anticolinergicele, eufilina, progesteronul, antagoniștii alfa-adrenergici, agoniștii beta-adrenergici, blocanții canalelor de calciu, diazepamul, meperidina, antidepresivele triciclice etc. (105). O greșeală frecventă care se face este administrarea de anticolinergice, care au două efecte negative: scad presiunea SEI (favorizând deci apariția refluxului) și întârzie evacuarea gastrică (punând la dispoziție material ce poate reflua).



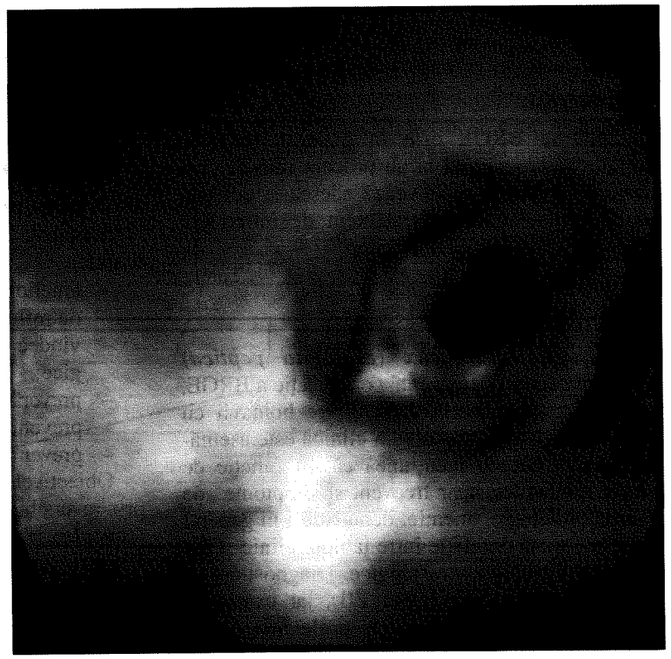


Fig. 6. Stenoza esofagiană benignă – aspect endoscopic.

Fig. 5. Stenoza esofagiană benignă – aspect radiologic.

Tratamentul medicamentos

Medicația antiacidă neutralizează HCl, inactivează pepsina și are efect chelator pe sărurile biliare; ameliorează simptomele BRGE și se folosește în formele ușoare de boală (2,106,107). Efectul antiacidelor este de scurtă durată (aproximativ 30 min) și dispare din momentul evacuării lor din stomac; de aceea, se administrează de 4-6 ori pe zi, la 1-2 ore postprandial. Antiacidele sub formă de soluții par mai eficace decât comprimatele, acestea din urmă având însă avantajul simplității utilizării. Oricare dintre diversele preparate comerciale (Maalox, Epicogel, Gastralgine, Gelusil, Dicarbocalm, Malucol etc.) poate fi utilizat, având însă în vedere că cele pe bază de aluminiu produc constipație, iar cele care conțin magneziu produc diaree.

Preparatele pe bază de alginat sunt frecvent folosite pentru controlul simptomatic al BRGE. Alginatul este un polizaharid neabsorbabil, care la contactul cu conținutul gastric acid formează un gel care flotează la suprafața acestuia și, în momentul refluxului, gelul fiind primul care ajunge în esofag, se interpune între mucoasa esofagului și lichidul gastric acid, având în felul acesta un rol protector pentru mucoasa esofagiană la acțiunea corozivă a HCl. Există preparate care au în compoziție numai alginat (Gaviscon suspensie) și altele la care se asociază un antiacid (Gaviscon comprimate, Topaal, Nicolen). Administrate în 3-4 prize/zi după mesele principale, reduc semnificativ procentajul de timp în care pH-ul esofagian este acid și ameliorează simptomatologia bolii de reflux (108-111).

Medicația prokinetică

Medicamentele prokinetice se utilizează în scopul creșterii presiunii SEI, stimulării peristaltismului esofagian și accelerării evacuării gastrice (112,113).

Metoclopramida (Reglan, Primperan) blochează receptorii dopaminergici și stimulează eliberarea de acetilcolină în plexurile mienterice, consecința fiind creșterea presiunii SEI, stimularea peristaltismului esofagian (consecutiv, ameliorarea clearance-ului esofagian) și a evacuării gastrice. Se administrează în doze de 10 mg x 3/ zi cu 30 de minute înainte de mesele principale. Efecte secundare (anxietate, astenie, manifestări extrapiramidale) apar la 10-20% dintre bolnavii tratați și dispar la întreruperea tratamentului. Numeroase studii raportează ameliorarea semnificativă a simptomelor de reflux la tratamentul cu metoclopramidă (113).

Domperidon (Motilium) blochează receptorii dopaminergici, crește presiunea SEI și evacuarea gastrică; se administrează în doză de 10 mg x 3/zi cu 30 de minute înainte de mesele principale. Efecte secundare: ginecomastie, galactoree, tulburări ale ciclului menstrual, manifestări extrapiramidale (rare). Este puțin utilizat în tratamentul BRGE, studiile privind eficacitatea preparatului fiind contradictorii (114).

Cisaprid (Prepulsid, Coordinax) – stimulează eliberarea de acetilcolină în plexul mienteric, crește presiunea SEI, ameliorează peristaltica esofagiană și evacuarea gastrică și restabilește coordonarea motorie antro-piloro-duodenală, reducând astfel refluxul duodenogastric; până de curând a fost frecvent utilizat în tratamentul BRGE (în doză de 5-10 mg x 3/zi cu 30 de minute înainte de mesele principale), dar efectele adverse asupra cordului contraindică folosirea preparatului la bolnavii cu reflux (115-117).

Medicația antisecretorie

Blocanții receptorilor histaminici H_2 – la doar câțiva ani după introducerea cimetidinei în terapia BRGE (1970), alți patru antagoniști ai receptorilor histaminici H_2 – ranitidina, famotidina, nizatidina și roxatidina – au devenit disponibili, fiind folosiți pe scară largă (tabel VIII).

Deși blocanții receptorilor histaminici H_2 au structuri chimice diferite, efectul lor antisecretor se realizează prin același mecanism: blocarea competitivă a receptorilor H_2 antrenează scăderea concentrației de AMP ciclic intracelular și reducerea secreției gastrice acide (118).

Dozele folosite în tratamentul BRGE variază în funcție de puterea antisecretorie a preparatului: cimetidina 800 mg/zi, ranitidina 300 mg/zi, nizatidina 300 mg/zi, famotidina 40 mg/zi, roxatidina 150 mg/zi (119). Contrar la ceea ce s-a crezut și adesea s-a aplicat în practică, pentru un tratament eficace, BRGE necesită doze mai mari de blocanți ai receptorilor histaminici H_2 decât ulcerul duodenal (120).

Rata vindecării după administrarea de blocanți ai receptorilor histaminici H_2 se corelează cu severitatea esofagitei, variind între 70-80% pentru gradul I-II și doar 50% pentru gradul III-IV (121); insuccesul în formele severe de BRGE este legat de capacitatea acestor preparate de a menține pentru o lungă perioadă de timp un pH peste 4 al conținutului gastric refluat în esofag.

Tratamentul de atac (scurtă durată, 6-8 săptămâni) antrenează în general o ameliorare rapidă a simptomelor BRGE. Eficacitatea tratamentului de întreținere (de lungă durată) cu blocanții receptorilor histaminici H_2 este însă controversată (122). Rezultate mai bune par să fie obținute prin utilizarea unui blocant al receptorilor histaminici H_2 cu un prokinetic (metoclopramid, cisaprid) (123,124).

Din nefericire, blocanții receptorilor histaminici H_2 pot determina o serie de reacții adverse (tabelul IX), reversibile însă la încetarea tratamentului (125,126); în general, utilizarea lor de mulți ani a făcut dovada unei toleranțe și securități remarcabile (127).

Inhibitorii pompei de protoni (IPP)

IPP (blocanții pompei H^+ /K^+ ATP-aza) (128) sunt cei mai puternici inhibitori ai secreției gastrice acide. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol și recent Esomeprazol sunt IPP folosiți în tratamentul BRGE (tabelul X), eficacitatea lor fiind superioară blocanților receptorilor histaminici H_2; au o rată a vindecării esofagitei (și dispariția/ameliorarea simptomatologiei) care se apropie de 90% dintre cazuri (129-131). La bolnavii cu esofagită nu se constată diferențe semnificative privind cicatrizarea leziunilor după administrarea de omeprazol (20mg/zi), lansoprazol (30 mg/zi) sau pantoprazol (40 mg/zi) la 4 sau 8 săptămâni de tratament (132,133), iar dublarea dozei (omeprazol 40 mg/zi, lansoprazol 60 mg/zi, pantoprazol 80 mg/zi) în raport cu posologia standard în tratamentul inițial nu aduce nici un beneficiu (134).

IPP s-au dovedit eficienți și în cazurile de esofagită „rezistentă" la tratament cu blocanții receptorilor histaminici H_2 în doze mari (135). Mai mult, IPP sunt folosiți cu succes și în tratamentul manifestărilor extraesofagiene ale BRGE (136,137), precum și în cazurile de stenoză esofagiană peptică (în combinație cu procedeele de dilatare) (138).

Tratamentul de întreținere se face pentru prevenirea recidivelor, preparatele folosindu-se la jumătate de doză.

Toleranța clinică la IPP este excelentă, reacțiile adverse (cefalee, greață, vărsături, diaree, constipație, erupții cutanate, dureri abdominale) fiind rare și tranzitorii; hipergastrinemia invocată după utilizarea lor îndelungată s-a dovedit mai mult o discuție teoretică, iar frica dezvoltării tumorilor gastrice carcinoide a fost înlăturată prin folosirea IPP pe scară largă, timp de 15 ani (perioadă în care incidența tumorilor carcinoide nu a crescut). Dintre compușii benzimidazolici inhibitori ai pompei de protoni, pantoprazolul exercită cea mai mică inhibiție asupra citocromului P450, urmat de omeprazol (prelungește clearance-ul warfarinei, diazepamului și fenitoinei) și lansoprazol.

Strategia tratamentului medical

Tratamentul medical al BRGE trebuie să fie diferențiat, în funcție de următorii parametri: 1) severitatea simptomatologiei clinice; 2) gradul esofagitei; 3) raportul cost/eficiență.

Severitatea simptomelor și gradul esofagitei – intensitatea și frecvența pirozisului alterează calitatea vieții bolnavului; rezultă că analiza atentă a simptomatologiei clinice are o importanță deosebită în stabilirea conduitei terapeutice. Ameliorarea/dispariția simptomelor clinice este țelul terapeutic major al tratamentului BRGE.

1. La bolnavii cu simptome rare (1-2 ori/săptămână) se recomandă modificarea stilului de viață și administrarea de antiacide și/sau prokinetice.

2. Bolnavii cu simptomatologie de reflux medie, fără examen endoscopic, sau cu endoscopie digestivă superioară negativă sau cu esofagită grad A sau B în clasificarea Los Angeles, beneficiază (pe lângă modificarea stilului de viață, antiacide și/sau prokinetice) fie de blocanți histaminici H_2, fie de IPP în doză standard.

3. La bolnavii cu simptomatologie de reflux severă și esofagită grad C sau D (clasificarea Los Angeles) se recomandă de la început tratament cu IPP în doză standard, iar dacă răspunsul este nefavorabil se dublează doza pentru o perioadă de 8 săptămâni.

Raportul cost eficiență – fără îndoială, IPP sunt medicamentele cele mai eficiente în tratamentul BRGE (fig. 7), dar au și costul cel mai ridicat; totuși, prin obținerea rapidă a ameliorării simptomatologiei clinice, raportul cost/eficiență se ameliorează în același timp.

Tratamentul în „trepte"

Tratamentul în „trepte" cuprinde două strategii: 1) treapta în jos *(step-down)* în care se folosesc de la început IPP în doză standard, timp de 6-8 săptămâni, în scopul obținerii rapide a controlului simptomatologiei clinice și vindecării esofagitei, cu reducerea ulterioară a dozelor sau trecerea la alte medicamente (blocanți histaminici H_2 sau prokinetice) dacă răspunsul terapeutic este favorabil; 2) treapta în sus *(step-up)* în care tratamentul se începe cu antiacide și/sau prokinetice sau blocanți histaminici H_2 și se ajunge, dacă simptomatologia persistă, la IPP (fig. 8).

Strategia *step-up* pare la prima vedere atractivă deoarece începe cu tratamentul cel mai puțin costisitor; în același timp este însă și tratamentul

Tabelul VIII

Blocanții receptorilor histaminici H_2

	DOZE	
	Forme ușoare/medii	Forme severe
1. Cimetidina	800 mg/zi	800 mg la 12 ore
2. Ranitidina	150 mg x 2/zi	150 mg la 6 ore
3. Nizatidina	150 mg x 2/zi	150 mg la 6 ore
4. Famotidina	20 mg x 2/zi	40 mg la 12 ore
5. Roxatidina	75 mg x 2/zi	75 mg la 8 ore

Tabelul IX

Reacții adverse ale blocanților receptorilor histaminici H_2

Blocant receptor histaminic H2	Reacții adverse	Observații
Cimetidina	• *Endocrine:* ginecomastie, impotență • *Nervoase:* astenie, confuzie mintală, somnolență, agitație, halucinații, convulsii • *Cutanate:* erupții cutanate • *Hepatice:* creșterea TGO, hepatită • *Cardiovasculare*: bradicardie • *Hematologice:* leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică • *Renale:* creșterea creatininei, nefrita interstițială • *Digestive:* diaree, pancreatită acută	Atenție deosebită dacă se administrează concomitent cu alte medicamente (anticoagulante orale, antidepresive triciclice, benzodiazepine, fenitoin, xantine, metronidazol, propranolol, blocanți ai canalelor de calciu, procainamidă, lidocaină, ciclosporină) al căror metabolism va fi scăzut de către cimetidină prin inhibiția citocromului P 450, urmarea fiind eliminarea lor mai scăzută și creșterea concentrației serice
Ranitidina	• *Nervoase:* cefalee, vertij • *Cutanate:* erupții cutanate • *Alergice:* urticarie, bronhospasm, edem angioneurotic • *Hepatice:* creșterea tranzitorie a TGO • *Cardiovasculare:* bradicardie • *Hematologice:* leucopenie, trombocitopenie • *Articulare:* artralgii • *Musculare:* mialgii	• Reacțiile adverse sunt mult mai rar întâlnite în comparație cu cimetidina • Interacțiunea cu alte medicamente este nesemnificativă (acțiunea ranitidinei asupra citocromului P 450 este foarte slabă)
Nizatidina	• *Reacții adverse care apar cu o frecvență mai mare de 2%:* cefalee, astenie, somnolență, dureri toracice, mialgii, erupții cutanate • *Alte reacții adverse raportate (excepțional de rar):* hepatită colestatică, ginecomastie, purpură trombocitopenică, hiperuricemie, rinită, faringită	• Nu interferează cu alte medicamente (nu are acțiune asupra citocromului P 450) • Interferează cu aspirina (inhibă secreția renală a salicilatului)
Famotidina	• *Reacții adverse mai frecvente:* cefalee, vertij, constipație, diaree, greață • *Reacții adverse exceptional semnalate:* vărsături, anorexie, erupții cutanate, creșterea TGO, icter colestatic, edem angioneurotic, confuzie, halucinații, leucopenie, trombocitopenie.	• Nu interferează metabolismul altor medicamente

Tabelul X

Inhibitorii pompei de protoni (IPP)

IPP	DOZE	
	Forme ușoare/medii	Forme severe
Omeprazol	20 mg/zi	20 mg x 2/zi
Lansoprazol	15 mg/zi	15 mg x 2/zi
Pantoprazol	20 mg/zi	20 mg x 2/zie
Rabeprazol	20 mg/zi	20 mg x 2/zi
Esomeprazol	20 mg/zi	20 mg x 2/zi

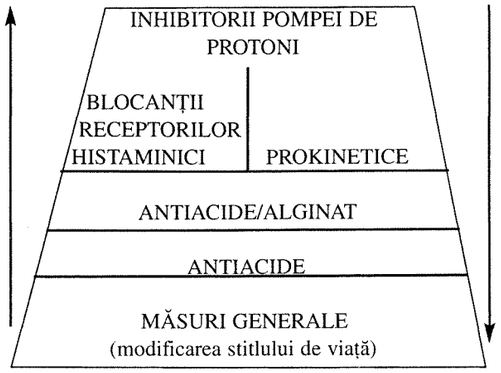


Fig. 7. Eficacitatea tratamentului medical

cel mai puțin eficace, care va conduce la o întârziere a ameliorării/dispariției simptomelor, fără efect (sau cu efect minim) asupra vindecării esofagitei, urmarea fiind investigații suplimentare și, în cele din urmă, cost ridicat. Strategia *step-down* pare cea mai potrivită în termeni de prevenire a recidivelor esofagitei și a raportului cost/eficiență (139).

Cauzele eșecului tratamentului medical sunt:
- pacient necooperant, stil de viață neadecvat;
- existența unei boli asociate sau complicații ale BRGE nediagnosticate;
- tratament medicamentos insuficient.

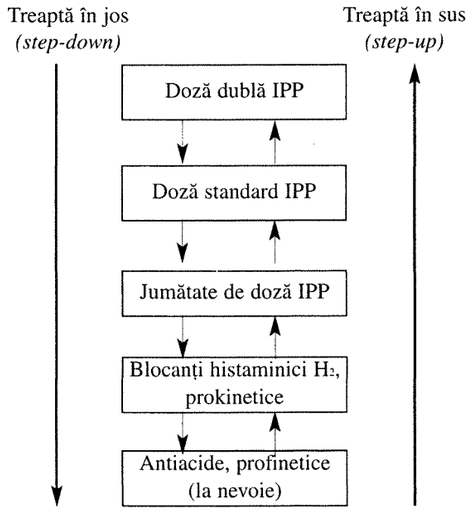


Fig. 8. Eficacitatea tratamentului medical.

Tratament chirurgical

Sergiu Duca

Progresele chirurgiei laparoscopice au deschis o eră nouă și în acest domeniu al patologiei (140). Prin vizibilitatea foarte bună pe care o oferă asupra esofagului abdominal, precum și prin rezultatele obținute, chirurgia laparoscopică tinde astăzi să devină standardul de aur în tratamentul bolii de reflux. Trebuie însă reținut faptul că tehnica laparoscopică nu diferă de cea tradițională prin principiile de tratament, ci doar prin mijloacele de execuție.

Indicațiile operatorii (141,142,143)

Pacienții care nu răspund la tratamentul conservativ sau care fac recidive după 8-12 săptămâni de tratament intensiv antiacid acceptă cel mai ușor indicația operatorie. Referitor la modul în care tratamentul influențează simptomele principale, trebuie precizate următoarele aspecte:
- tratamentul medicamentos este mai eficient în cazul pirozelor decât al regurgitărilor;
- pacienții rezistenți la tratamentul antisecretor cu blocanții H_2 sau la inhibitorii pompei de protoni sunt răi candidați la tratamentul chirurgical, pe când cei care răspund bine medicației antisecretorii vor oferi și cele mai bune rezultate postoperatorii.

Dacă pacientul răspunde favorabil la tratamentul medical, dar la controlul endoscopic semnele de esofagită persistă, se indică o operație antireflux pentru a preveni constituirea stricturii sau a esofagului Barrett.

Tinerii (să nu fie obezi) pot prefera tratamentul chirurgical unuia conservativ necesar pe toată durata vieții.

Pacienții care, din motive socioeconomice, nu pot urma tratamentul medical optimal sau pentru care accesul la medicație este dificil reprezintă alți candidați pentru operație.

Când apar complicații ale RGE (stenoze, ulcere sau esofagul Barrett) indicația este majoră.

Explorările decisive pentru indicația operatorie sunt:
- explorarea endoscopică este investigația imagistică de bază, ea fiind cea care stabilește gradul de afectare a mucoasei esofagiene;
- pH metria pe 24 de ore, atunci când dovedește o expunere crescută a esofagului la sucul gastric;
- manometria, atunci când stabilește insuficiența sfincterului esofagian inferior.

Aceste explorări permit o evaluare obiectivă a tulburărilor funcționale, dar și a celor morfologice (stadiul esofagitei, prezența herniei hiatale ș.a.), reunite în așa-zisul scor AFP (anatomie, funcțiune, patologie). Scorul reprezintă nu numai un criteriu esențial în opțiunea pentru tratamentul conservativ sau pentru cel chirurgical, ci și un element de referință în evaluarea rezultatelor terapeutice.

În alegerea momentului operator trebuie avută în vedere existența următorului cerc vicios: RGE duce la fibroza peretelui esofagian, iar aceasta determină pierderea peristaltismului, fapt ce agravează refluxul și leziunile existente. Operația antireflux trebuie executată înainte ca esofagul să-și piardă contractibilitatea.

Contraindicațiile relative, specifice tehnicii laparoscopice, sunt următoarele (144,145):
- ciroza hepatică sau hipertrofia lobului stâng hepatic;
- hernia hiatală voluminoasă;
- existența periesofagitei sau a stricturii esofagiene;
- antecedente chirurgicale pe stomac și pe hiatul esofagian;
- existența brachiesofagului (identificat prin bariu pasaj).

Obiectivele operațiilor antireflux

Obiectivele chirurgiei antireflux pot fi astfel rezumate (145,145,146):
- să restabilească mecanismul sfincterian și cel de valvă (presiunea esofagiană să fie ridicată la minimum 12 mm Hg);
- să refacă unghiul ascuțit de pătrundere a esofagului în stomac;
- să refacă „relațiile conjugale" dintre cardia și stâlpul drept al diafragmului (15);
- să mobilizeze esofagul abdominal prin secționarea membranei frenoesofagiene și a ligamentului frenogastric, restabilind lungimea de 4-5 cm a esofagului abdominal;
- să reducă hernia hiatală, atunci când ea există.

După modul în care se realizează aceste obiective, se disting două categorii de intervenții:

Intervențiile mecanice plicaturează fundusul gastric în jurul esofagului, restabilind astfel bariera antireflux. Din această grupă fac parte fundoplicatura Nissen (cu valvă de 360°) (fig. 9) și cea Toupet (cu valvă de 180°) (fig. 10). Ele s-au impus ca procedee de rutină. Pe cale toracică se execută operația Belsey cu valvă de 270°.

După De Meester (147), atunci când funcția motorie și lungimea esofagului sunt normale, se va prefera fundoplicatura Nissen (cca 65% dintre pacienții cu RGE). Când funcția motorie a esofagului este deficitară, dar lungimea sa este normală, se recomandă fundoplicatura Toupet sau Belsey.

Intervențiile anatomice își propun să restabilească raporturile anatomice normale ale regiunii: esofagul și cardia sunt reintegrate în abdomen, este refăcut unghiul lui Hiss și hiatusul esofagian și se fixează cardia la pilieri. Prototipul acestei grupe de intervenții este operația Hill (148). Se pare că rezultatele tardive nu sunt atât de bune ca la prima categorie.

În chirurgia antireflux nu se practică nici exereze, nici deschiderea lumenului digestiv.

Dificultatea intervenției deschise rezultă însă din accesul dificil pe regiunea hiatală – acces „în cutie de scrisori" (141). Aceasta implică delabrări parietale importante și tracțiuni puternice pe rebordul costal, fapt ce duce la prelungirea spitalizării și a perioadei de incapacitate de muncă.

Tehnica convențională a fost transpusă întocmai în tehnica laparoscopică: se respectă aceleași principii și se vizează aceleași obiective. În chirurgia laparoscopică vizibilitatea este însă cu adevărat magnifică și traumatizarea peretelui abdominal este minimă. În schimb, ea ridică alte dificultăți: este necesară o disecție precisă și bine codificată și stăpânirea unor tehnici de chirurgie laparoscopică avansată (de exemplu sutura și nodul intracorporeal). Întrucât disecția hiatului se face cu instrumente efilate, riscul perforării esofagului este mult mai mare decât în chirurgia clasică.

Rezultate

Studiile multicentrice (149,150,151), ca și experiența a numeroși autori, au dovedit că tehnica laparoscopică este sigură pentru pacient, incidentele intraoperatorii, complicațiile postoperatorii și mortalitatea fiind superpozabile cu cele din tehnica tradițională. Rezultatele bune sunt însă dependente de curba de învățare. Astfel, incidentele, conversiunea, complicațiile și reintervențiile sunt mai frecvent consemnate la primele 20 de intervenții.

Evoluția postoperatorie imediată

Sonda nazogastrică se menține minimum 24 de ore și maximum 4 zile postoperator. Prezența ei previne constituirea volvusului gastric sau alunecarea valvei în torace.

Realimentarea se începe progresiv după 24 de ore.

Dintre complicațiile precoce se consemnează mai ales volvulus gastric, embolia pulmonară și alte complicații pulmonare (1-8%).

După 3-4 zile se face externarea.

La 30 de zile se face un control clinic.

După 3 luni se face o evaluare completă: clinică, endoscopică și manometrică.

Scara Visick

Pentru o evaluare standardizată a rezultatelor tardive, scara Visick recunoaște o largă utilizare. Se disting 4 grade:
- Gradul I (rezultat excelent): pacient asimptomatic, nu necesită medicație antireflux și nu prezintă hernie hiatală;
- Gradul II (rezultat bun): piroze ocazionale (o dată pe săptămână); folosește antiacide, dar nu prezintă semne obiective de reflux gastroesofagian sau de hernie hiatală;
- Gradul III (rezultat slab): calitatea vieții este îmbunătățită, fără a ajunge însă la

normal; pirozele survin mai des decât o dată pe săptămână şi impun un consum abundent de antiacide; este prezentă recidiva RGE, a herniei hiatale sau a ambelor;
- Gradul IV (rezultat nesatisfăcător): calitatea vieţii nu s-a îmbunătăţit. Persistă aceleaşi acuze sau chiar s-au agravat.

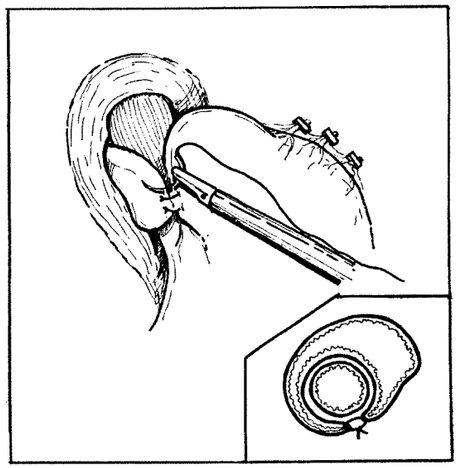


Fig. 9. Operaţia Nissen: realizarea mecanismului de valvă. În cartuş: secţiunea transversală prin valva de 360°.

Rezultatele tardive

Pentru o evaluare obiectivă a rezultatelor, este necesar să se compare testele preoperatorii cu cele postoperatorii. Astfel, dacă preoperator manometria a avut valori medii de 9 mmHg, postoperator se consemnează o creştere la 19 mmHg. În ceea ce priveşte pH-metria pe 24 de ore, timpul de reflux mediu se reduce de la 10% preoperator la 1%, iar episoadele de reflux mai lungi de 5 minute, de la mai mult de 4 pe zi scad la zero (141).

Rezultatele bune sunt însă grevate de o serie de complicaţii tardive.

Disfagia postoperatorie este una dintre acuzele cele mai comune ale pacienţilor operaţi:
- în cca 25% dintre cazuri există o disfagie tranzitorie care, după operaţia Nissen, cedează în 4-12 săptămâni (141,152), iar după operaţie Toupet în 11-12 zile;
- dacă se prelungeşte peste acest interval, se datorează unei valve inadecvate;
- disfagia persistentă pune problema stenozării esofagului inferior; diagnosticul se confirmă prin examenul baritat şi cel endoscopic.

Complicaţia poate fi prevenită prin calibrarea esofagului cu o sondă adecvată în timpul realizării valvei antireflux.

Sindromul „manşetei strânse" (sindromul de supercontinenţă *gas bloat)* se traduce printr-o stare de plenitudine postalimentară, prin imposibilitatea de a avea eructaţii şi vărsături, prin întârzierea evacuării gastrice şi uneori prin constituirea meteorismului. Sindromul apare în 11-12% dintre cazuri după operaţia Nissen (152) şi este mult mai rar consemnat după procedeul Toupet. El se datorează mai ales unei valve prea strânse, dar probabil că mai contribuie şi denervarea antrală.

Telescoparea se produce atunci când valva nu a fost fixată la peretele anterior al esofagului. Stomacul herniază prin acest „guler", iar la bariu realizează aspectul de clepsidră. Complicaţia impune reintervenţia chirurgicală.

Ascensionarea valvei în torace este consecinţa unei închideri insuficiente a hiatului esofagian sau a omiterii complete a acestei manevre. Ea necesită reintervenţia pentru corectarea chirurgicală (5 din 88 de pacienţi ai lui *Brancatissano* – 24).

Persistenţa sau recidiva esofagitei – în 3-8% dintre cazuri pirozele revin după 3-24 de luni, iar esofagita dispare numai la 70% dintre pacienţi

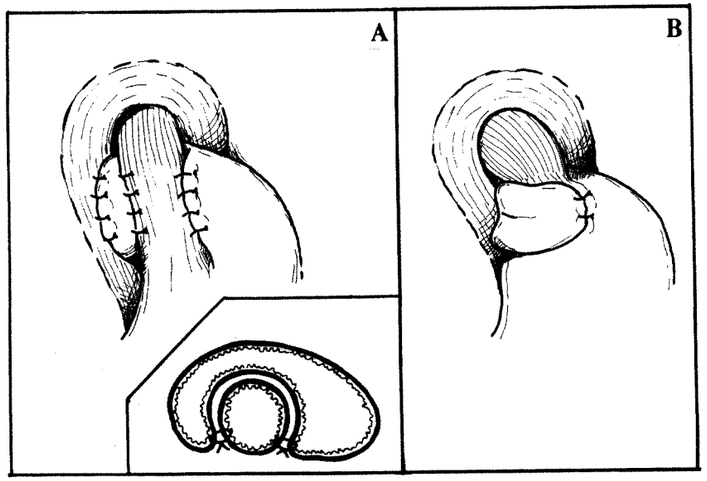


Fig. 10. Operaţia Toupet: hemivalva posterioară de 1800 (A) sau de 2700 (B). În cartuş: aspectul hemivalvei pe secţiune transversală.

(153). În cazurile severe trebuie căutate două cauze mai importante:
- hiperaciditatea şi pirozele sunt întreţinute de prezenţa unui ulcer duodenal; situaţia se poate rezolva fie printr-o vagotomie toracică, fie, foarte eficient, cu tratamentul modern antiulceros;
- desfacerea tardivă a valvei duce la recurenţa bolii; ea este consecinţa fixării valvei la structurile mobile ale diafragmului, care în timpul mişcărilor respiratorii exercită o tracţiune excesivă. De asemenea, utilizarea staplerelor la sutura valvei expune la această complicaţie, motiv pentru care folosirea lor trebuie energic descurajată.

Sindromul de denervare este secundar lezării nervilor vagi. El se caracterizează prin prezenţa simptomelor de supracontinenţă, asociate cu dilatarea gastrică şi cu diaree. Survine după operaţia Nissen în până la 3% dintre cazuri.

Cu siguranţă că extinderea tehnicii laparoscopice va permite în viitor o evaluare mai precisă a variantelor tehnice.

Avantajele tehnicii laparoscopice

Pentru pacient, tehnica laparoscopică permite în primul rând reducerea durerilor postoperatorii, evită supuraţiile plăgii, incidenţa complicaţiilor pulmonare şi tromboembolice. Este posibilă o mobilizare precoce, iar rezultatul cosmetic este foarte apreciat.

Evitarea eventraţiilor şi a aderenţelor postoperatorii constituie alte avantaje majore, comune de altfel tuturor tehnicilor laparoscopice.

Pentru societate, se scurtează durata spitalizării (mult mai puţin însă decât în cazul colecistectomiei laparoscopice) şi se reduce necesarul de medicamente şi de pansamente. Dacă mai considerăm şi convalescenţa scurtă, rezultă per total un cost mai redus de tratament decât în procedeul convenţional.

Într-un studiu randomizat Heikkinen constată că, deşi costul operaţiei şi cel al spitalizării sunt similare în operaţia Nissen pe cale laparoscopică şi pe cale deschisă, în schimb costul total (la care se ia în considerare perioada de convalescenţă şi reintegrarea în muncă) este net în favoarea procedurii laparoscopice: 7.506 $ faţă de 13.118 $ (154).

Pentru chirurg, singurul avantaj ţine de vizibilitatea „magnifică" a câmpului operator, care niciodată nu poate fi întâlnită în chirurgia clasică. În schimb, tehnica este mai dificilă, fapt ce se reflectă şi în durata de execuţie a intervenţiei. Probabil însă că progresele tehnice (dintre care am menţionat deja introducerea pensei Endo Stitch) vor ameliora condiţiile de execuţie.

Mulţi autori apreciază că, după colecistectomie, operaţiile antireflux sunt cele care se pretează cel mai bine tehnicii laparoscopice.

Bibliografie

1. Bommelaer G. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte. Définition, épidémiologie, histoire naturelle. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S3 – S9.

2. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44(suppl 2): S1-S16.

3. Smout AJPM. Endoscopy-negative acid reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11(suppl 2): 81-5.

4. Bennett JR, Dakkak M. Gastro-oesophageal reflux disease. London: Life Science Communications 1998: 1-35.

5. Nebel OT, Formes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Dig Dis Sci 1976; 21: 953 – 6.

6. A Gallup survey on heartburn across America. Princeton NJ: The Gallup Organization, Inc 1988.

7. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448 – 56.

8. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. Ann Med 1995; 27: 67 – 70.

9. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. Scand J Gastroenterol 1991; 26: 73 – 81.

10. Petersen H. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1995; 30 (suppl.211): 5–6.

11. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51(suppl 1): 24-9.

12. Jones RH, Hungin APS, Phillips J et al. Gastro-esophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings. Eur J Gen Pract 1995; 1: 149 – 54.

13. Zeitoun P, Carteret E, Thiéfin G, Renard P, Le Louargant M. Histoire naturelle des oesophagites par reflux. Med et Hyg 1989; 47: 2641 – 3.

14. Howard PJ, Heading RC. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. World J Surg 1992; 16: 288 – 93.

15. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 56): 7 – 13.

16. Lundell L. Clinician's guide to the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Science Press 1998.

17. Orlando RC. Reflux Esophagitis. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: JB Lippincott Company 1991: 1123 – 1147.

18. Stanciu C, Bennett JR. Smoking and gastro-oesophageal reflux. British Medical Journal 1972; 2: 793 – 795.

19. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Peña A, Hernandez A, Benages A. Gastroesophageal Reflux in Diabetes Mellitus. Am J Gastroenterol 1999; 94: 919-924.

20. Stanciu C, Cijevschi C, Teleman G, Gheorghita E. Pricop Z. Influence de la grossesse sur la pression de repos du sphincter inférieur de l'oesophage. Gastronterol Clin Biol 1982; 6: 435-437.

21. Stanciu C, Cijevschi C, Teleman G, Gheorghita E, Proicop Z. Lower oesophageal sphincter pressure during early pregnancy: manometric studies before and after abortion. Rev Med Chir Soc Med Nat Iaşi 1981; 4: 619-622.

22. Recht MP, Levin MS, Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH. Barrett's esophagus in scleroderma: Increased prevalence and radiographic findings. Gastrointest Radiol 1988; 13: 1.

23. Stanciu C, Bennett JR. Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux oesophagitis. Gut 1974; 15: 852-857.

24. Sontag SJ. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Brand LJ ed. *Clinical Practice of Gastroenterology.* Philadelphia: Churchill Livingstone 1999: 21 – 33.

25. Galmiche JP, Janssens J. The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: an overview. Scand J Gastroenterol 1995; 30 (Suppl 221): 17 – 8.

26. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997; 336: 924 – 32.

27. Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 1998; 59: 433-45.

28. Richter J. Do we know the cause of reflux disease ? Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(Suppl 1): S3-S9.

29. Sontag S, Schnell T, Miller T et al. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. J Clin Gastroenterol 1991; 13: 628-643.

30. Berstad A, Weberg R, Froyshwv Larsen I, Hoel B, Hauer-Jensen M. Relationship of hiatus hernia to reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 55 – 58.

31. Galmiche JP, Zerbib F. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease and potential targets for antireflux therapy. In: Farthing MJG, Bianchi-Porro G eds. *New Horizons in Gastrointestinal and Liver Disease: Mechanism and Management.* Paris: John Libbey Eurotext 1999: 3-15.

32. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. Am J Physiol 1987; 252: G636-640.

33. Halloway RE. What causes transient lower esophageal sphincter relaxations ? In: Tytgat GNJ, Krejs GJ eds. *Gastroenterology and hepatology.* The next Millenium. Paris: John Libbey Eurotext 1998: 67-75.

34. Hirsch DP, Holloway RH, Tytgat GNJ, Boeckxstaens GEE. Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis. Gastroenterology 1998; 115: 1374 – 80.

35. Clavé P, Gonzales A, Moreno A, Lopez R, Farré A, D'Amato M, Azpiroz F, Luis F. Endogenous cholecystokinin enhances postprandial gastroesophageal reflux in humans through extrasphincteric receptors. Gastroenterology 1998; 115: 597 – 604.

36. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Ropert A, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease and functional dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 511 – 5.

37. Penagini R, Hebbard G, Horowitz M, Dent J, Bermingham H, Jones K, Holloway RH. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. Gut 1998; 42: 251 – 7.

38. McBride PJ, Hinder RA, Raiser F, Katada N. Lower esophageal sphincter as an antireflux barrier: a review. Diseases of the Esophagus 1997; 10: 101-104.

39. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29: 1020-1028.

40. Spiro HM. Clinical Gastroenterology. In: Spiro HM ed. New York: Mc Graw -Hill, Inc. 1993: 97-115.

41. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. Gastroenterology 1991; 100: 596 – 605.

42. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 1987; 93: 1393-1395.

43. Konagra KR, Soffer EE. Saliva and Esophageal Protection. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1146-1152.

44. Schwizer W, Hinder RA, DeMeester TR. Does delayed gastric emptying contribute to GER ? Am J Surg 1989; 157: 74-80.

45. Chiba N, De Cara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology 1997; 112: 1798-810.

46. De Caestecker JS. Gastro-oesophageal refluxate; does it always have to be acid to be noxious ? Gut 1997; 41: 413-4.

47. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. Gut 1999; 44: 598-602.

48. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. Characteristics of patients with pathological duodeno-gastro-esophageal reflux (DGER) but normal esophageal acid exposure. Gastroenterology 1999; 116: A217-219.

49. Sarosiek J, Yu Z Namiot Z, Rourk M, Hetzel DP, McCallum RW. Impact of acid and pepsin on human esophageal prostaglandins. Am J Gastroenterol 1994; 89: 588-94.

50. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux – the „sensitive oesophagus". Gut 1997; 40: 587-90.

51. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B, Miner PB. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. Am J Gastroenterol 1999; 94: 628-631.

52. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW et al. The seroprevalence of cagA – positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1998; 115: 50-57.

53. Frierson HF Jr. Histology in the diagnosis of reflux esophagitis. Gastroenterol Clin North Am 1990; 19: 631-634.

54. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 75-102.

55. Winwood PJ, Mavrogiannis CC, Smith CL. Reduced sensitivity to intra-oesophageal acid in patients with reflux-induced strictures. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 109-112.

56. Trifan A, Stanciu OG, Stanciu C. The extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnostic and treatment. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2000; 104: 21-24.

57. Richter J. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. Am J Gastroenterol 2000; 95: S1-S3.

58. Jailwala JA, Shaker R. Supra-oesophageal complications of reflux disease. Digest Liver Dis 2000; 32: 267-74.

59. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. Am J Med 1997; 103(SA): S84-S90.

60. Giudicelli R, Dupin B, Surpas R et al. Gastroesophageal reflux and respiratory manifestations: diagnostic approach, therapeutic indications and results. Am Chir 1990; 47: 552-4.

61. Richter JE. Approach to the patient with noncardiac chest pain. In: Yamada T ed. *Textbook of Gastroenterology,* ed 2. Philadephia: JB Lippincott 1995; 648-76.

62. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2000; 95: S23-S32.

63. Beedassy A, Katz PO, Gruber A, Peghini PL, Castell DO, Prior sensitization of esophageal mucosa by acid reflux predisposes to reflux-induced chest pain. J Clin Gastroenterol 2000; 31(2): 121-124.

64. Wong RKH, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2000; 95 (suppl 8): S15-S22.

65. Ott DJ. Radiology of esophageal fonction and gastroesophageal reflux disease. In: Scarpignato C, Galmiche JP eds. *Functional evaluation in esophageal diseases.* Front Gastrointest Res. Basel: Karger 1994; 22: 27 – 70.

66. Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, Bersani G and the GISMAD GOR study group. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring in normal subjects: a multicenter study in Italy. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 477 – 80.

67. Bruley des Varannes S, Scarpignato C. Modalités et critères diagnostiques de la pH-métrie oesophagienne. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S21 – S30.

68. Stein HJ, Korn O. What is the role of three-dimensional manometric imaging of the lower esophageal sphincter ? In: Giuli R, Galmiche JP, Jamieson GG, Scarpignato C eds. *The esophagogastric junction.* Paris: John Libey Eurotext 1998: 242 – 52.

69. Schoeman MN, Tippett MD, Akkermans LM, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastro-esophageal reflux in ambulant healthy human subjects. Gastroenterology 1995; 108: 83 – 91.

70. Shay SS, Abreu SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease: a comparison to endoscopy. LESp, and 24-H pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1094 – 100.

71. Richter JE. Acid perfusion (Bernstein) test. In: Castell DO, Wu NC, Ott DJ eds. *Gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, diagnosis and therapy.* Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co 1985: 139 – 48.

72. Miller G, Savary M, Monnier Ph. Notwendige diagnostik: endoskopie. In: Blum AL, Siewert JR eds. *Reflux therapie.* Berlin: Springer 1981: 336-342.

73. Devière J. Interprétation et place de l'endoscopie dans le reflux gastro-oesophagien. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S17 – S20.

74. Hatlebakk JG, Berstad A. Endoscopic grading of reflux esophagitis: what observations correlate with gastroesophageal reflux ? Scand J Gastreoenterol 1997; 32: 760-5.

75. El-Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-esophageal reflux disease. Gut 1997; 41: 594 – 9.

76. Guedon C. Comment diagnostiquer un RGO ? 1er partie: Valeur sémiologique des symptômes. Interprétation et place de l'endoscopie. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S202 – S207.

77. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L et al. Predictive factors of the long-term outcome in gastro-esophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. Gut 1994; 35: 8 – 14.

78. Delooze D. Comment diagnostiquer un RGO ? 2e partie: Les explorations functionnelles. Stratégie diagnostique et test thérapeutique. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S208-S213.

79. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-esophageal reflux disease. Lancet 1990;335: 205-8.

80. Colin R. Stratégie diagnostique du reflux gastro-oesophagien et test thérapeutique. Gastroenterol Clin Biol 1999;23: S37-S44.

81. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 mg once daily, omeprazole 20 mg once daily or ranitidine 150 mg twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-esophageal reflux disease in general practice. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 965-73.

82. Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. In: Scarpignato C, Galmiche JP eds. *Functional evaluation in esophageal diseases.* Front Gastrointest Res. Basel: Karger 1994;22: 71-108.

83. Johnson F, Weywadt L, Solhang JH, Hernquist H, Bengtsson L. One-week Omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 15-20.

84. Schindlbeck NC, Klauser AG, Voderholzer WA, Müller-Lissner SA. Empiric therapy for gastro-esophageal reflux disease. Arch Intern Med 1995; 155: 1808-12.

85. Stanciu C, Cijevschi C, Dobrescu Al, Petrescu Z. Tulburări motorii esofagiene în sclerodermie. Rev Med Chir Soc Med Iaşi 1981; 4: 591-594.

86. Richter JE. Chest pain and gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2000; 30 (Suppl.): S39-S41.

87. Richter JE. Long-term management of gastroesophageal reflux disease and its complications. Am J Gastroenterol 1997; 92: 30-32.

88. Ahtaridis G, Snape WJ, Cohen S. Clinical and manometric findings in benign peptic strictures of the esophagus. Dig Dis Sci 1979; 24: 858-861.

89. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The American Journal of Gastroenterology 2000; 95: 2692 – 2697.

90. Richter JE, Castell DO. Drugs, foods and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. Med Clin North Am 1981; 65: 1223-1234.

91. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: Evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. Am J Gastroenterol 1988; 83: 633-636.

92. Feldman M, Barnett C. Relationship between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. Gastroenterology 1995; 108: 125-131.

93. Lloyd DA, Borda IT. Food-induced heartburn: Effect of osmolality. Gastroenterology 1981; 80: 740-741.

94. Mc Arthur K, Hogan D, Isenberg JI. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans. Gastroenterology 1982; 83: 199-203.

95. Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshov Larsen I et al. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1998; 23: 427 – 432.

96. Kjellin A, Ramel S, Rossner S et al. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 1047 – 1051.

97. Mathus-Vliegen LM, Tytgat GN. Twenty-four-hour pH measurement in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distention. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 635 – 40.

98. Kadakia SC, Kikendall W, Maydonovitch C et al. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1785 – 90.

99. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. Digestion 1977;15: 104-9.

100. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J et al. Effect of elevated head position in bed in therapy of gastroesophageal reflux. Gastroenterol 1996; 34 (Suppl 2): 93-9.

101. Shay SS, Conwell DL, Meihindru V et al. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. Am J Gastroenterol 1996; 91: 54-60.

102. Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastroesophageal reflux: A case for left lateral positioning. Arch Dis Child 1997;76: 254-8.

103. Kraus BB, Sinclaire JW, Castell DO. Gastroesophageal reflux in runners: Characteristics and treatment. Ann Intern Med 1990; 112: 429 – 33.

104. Shawdon A. Gastro-oesophageal reflux and exercise: Important pathology to consider in the athletic population. Sports Med 1995;20: 109-16.

105. Ekström T, Tibbling L. Influence of theophylline on gastro-esophageal reflux and asthma. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35: 353 – 356.

106. Scarpignato C, Galmiche JP. Antacids and alginates in the treatment of gastro-esophageal reflux disease: how do they work and how much are they clinically useful ? In: Scarpignato C ed. *Advances in drug therapy of gastroesophageal reflux disease.* Basel: Karger 1992; 20: 153 – 81.

107. Ching CK, Lam SK. Antacids. Indications and limitations. Drugs 1994; 47(2): 305 – 17.

108. Stanciu C, Bennet J. Alginate/antacid in the reduction of gastro-esophageal reflux. Lancet 1974;1: 109-11.

109. Washington N, Greaves JL, Iftikhar SY. A comparison of gastro-esophageal reflux in volunteers assessed by ambulatory pH and gamma monitoring after treatment with either liquid Gaviscon or Algicon suspension. Aliment Pharmacol Ther 1992; 6: 579 – 88.

110. Filoche B, Carteret E, Couzigou B, Guerder A, Lombard M, Pouts-Lajus P et al. Essai randomisé en double insu d'une suspension buvable d'alignate dans le traitement du pyrosis. Gastroenterol Clin Biol 1991; 15: 984 – 5.

111. Ducrotté P. Traitement du reflux gastrooesophagien: règles hygiéno-diététiques et topiques. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S70 – S77.

112. Coffin B. Traitement médical du RGO par les prokinétiques. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S90 – S 96.

113. Stanciu C, Bennett JR. Metoclopramide in gastroesophageal reflux. Gut 1973;14: 275-279.

114. Halter F, Staub P, Hammer B, Guyot J, Miazza BM. Study with two prokinetics in functional dyspepsia and GERD: domperidone vs. cisapride. J Physiol Pharmacol 1997; 48: 185 – 92.

115. Ahmad SR, Wolfe SM. Cisapride and torsades de pointes. Lancet 1995; 345: 508-511.

116. Anonyme. Canadian adverse drug reaction newsletter. Cisapride: arrhythmia awareness. Can Med Assoc J 1996; 155: 69 – 70.

117. Wysowski DK, Bacsanyl J. Cisapride and fatal arrhythmia. N Engl J Med 1996; 335: 290 – 1.

118. Scarpignato C, Bruley des Varannes S. Traitement médical du RGO par les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S78 – S89.

119. Scarpignato C. Acid-lowering drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease: an overview. In: Scarpignato C ed. *Advances in drug therapy of gastroesophageal reflux disease*. Basel: Karger 1992: 129-52.

120. Mulkay JP. Le reflux gastro-oesophagien de l'adulte: quels sont les résultats des traitements médicaux ? (I). Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S237 – S254.

121. Wesdorp ICE. Reflux esophagitis: a review. Postgrad Med J 1986; 62 (SUPPL 2): 43 – 55.

122. Tytgat GNJ, Bianchi Porro G, Feussner H, Pace F, Richter JE, Siewert JR. Working Team Report. Long-term strategy for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. Gastroenterol Int 1991; 4: 21 – 32.

123. Inaunen W, Emde C, Weber B, Armstrong D, Bettschen HU, Huber T, Scheurer U, Blum AL, Halter F, Merki HS. Effects of ranitidine and cisaprid on acid reflux and esophageal motility in patients with reflux esophagitis: A 24 hour ambulatory combined pH and manometry study. Gut 1993; 34: 1025 – 31.

124. Galmiche JP, Brandstatter G, Evreux M, Hentschel E, Kerstan E, Kratochvil P et al. Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux esophagitis: A double blind controlled trial. Gut 1988; 29: 675 – 81.

125. Mills JG, Koch KM, Webster C, Sirgo AM, Fitzgerald K, Wood JR. The safety of ranitidine in over a decade of use. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 129 – 37.

126. Howden CW, Tytgat GNJ. The tolerability and safety profile of famotidine. Clin Ther 1996; 18: 36 – 54.

127. Smallwood RA, Berlin RG, Castagnoli N, Festen HPM, Hawkey CJ, Lam SK et al. Safety of acid-suppressing drugs. Dig Dis Sci 1995; 40 (suppl. 2): 63S – 80S.

128. Vallot T, Carella G. Traitement médical du RGO par les inhibiteurs de la pompe à protons. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: S97- S109.

129. Bardhan KD, Hawey CJ, Long RG, Morgan AG, Wormsley KG, Moules IK et al. Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 145 – 51.

130. Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Luhmann R, Classen M. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a German multicenter study. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 192 – 5.

131. Spencer MC, Faulds D. Esomeprazole. Drugs 2000; 60(2): 321 – 329.

132. Petite JP et groupe multicentrique. Efficacité comparée du lansoprazole et l'oméprazole dans les traitement de l'oesophagite peptique. Med Chir Dig 1995; 24: 291 – 4.

133. Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux esophagitis: a multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 321 – 6.

134. Sontag SJ, Hirschowitz BI, Holt S, Robinson MG, Behar J, Berenson MM et al. Two doses of omeprazole versus placebo in symptomatic erosive esophagitis: the U.S. multicenter study. Gastroenterology 1992; 102: 109-18.

135. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid related disorders. Drugs 1996; 51: 461 – 82.

136. Harding SM, Richter JE, Bradley et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid supression therapy improves asthma outcome. Am J Med 1996;100: 395 – 405.

137. Wo JM, Grist WJ, Gussack G et al. Empiric trial of high dose omeprazole in patients with posterior laryngitis. Am J Gastroenterol 1997;92: 2160 - 5.

138. Silvis SE, Farahmand M, Johnson JA, Ansel HJ, Ho SB. A randomized blinded comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of chronic esophageal stricture secondary to acid peptic esophagitis. Gastrointest Endosc 1996; 43: 216 – 21.

139. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Proton pomp inhibitors or histamine-2 receptor antagonists for the prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: A cost-effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 1997;92 (12): 2179-87.

140. Neugebauer E, Sanerland S, Troide H. Recommendations for evidence-based endoscopic surgery. Paris, Berlin, Heidelberg: Springer 2000: 47-62.

141. Cadière JB. Fundoplicatura selon Nissen. În: JB Cadière ed. *Cours Europeén de chirurgie laparoscopique.* 3ème ed. Syllabus. Bruxelles: Continning Education Center FDCL 1995: 12-33.

142. Pietrafitta JJ, Hinder RA. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux. În: Graber JN ed. *Laparoscopic abdominal surgery.* New York-St. Louis-San Francisco: McGraw-Hill Inc 1993: 245-254.

143. Moss SF, Arnold R, Tytgat GN et al. Consensus Statement for Management of Gastroesophageal Reflux Disease: result of workshop meeting at Yale University School of Medicine, Department of Surgery, November 16 and 17, 1997. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 6-12.

144. Johansson KE, Tibbling I. Maintenance treatment with ranitidine compared with fundoplication in gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 779-788.

145. Meinero M, Molotti G, Piccinini G. Gastroesophageal reflux syndrome – initial experience. În: M. Meinero, G Melotti, Ph Mouret eds. *Laparoscopic surgery.* Milano-Paris-Barcelona: Ed Masson 1994; 261-266.

146. Skinner DB, Belsey RH. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia; long term results with 1030 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 53: 33-45.

147. De Meester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 1986; 204: 9-20.

148. Hill LD. An affective operation for hiatal hernia: an eight year appraisal. Ann Surg 1967; 166: 681-692.

149. Cuschieri A, Hunter H, Wolfe B, Swanstrom LL, Huston W. Multicenter prospective evaluation of laparoscopic antireflux surgery. Preliminary report. Surg Endosc 1993; 7: 505-510.

150. Rydberg L, Ruth M, Abrahamsson H, Lundell L. Tailoring antireflux surgery: A randomized clinical trial. World J Surg 1999; 23: 612-618.

151. Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, Collard JM, Coosemans W. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. The European Study Group for Antireflux Surgery (ESGARS). Endoscopy 1997; 29: 298-308.

152. Negre JB. Post fundoplication symptoms. Do they restrict the success of Nissen fundoplication ? Ann Surg 1983; 198: 698-700.

153. Collard JM, de Gheldere CA, DeKock M, Otto JB, Kestens PJ. Laparoscopic antireflux surgery. What is real progress ? Ann Surg 1994; 220: 146-154.

154. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Koivukangas P et al. Comparison of costs between laparoscopic and open Nissen fundoplication: a prospective randomiyed study with a 3 month follow-up. J Am Coll Surg 1999; 188: 368-376.

ESOFAGUL BARRETT

Carol Stanciu

Cadru nosologic

Inițial, esofagul Barrett (E.B.) (sinonime: sindromul Barrett, endobrachiesofagul) era definit ca o condiție în care porțiunea inferioară a esofagului este căptușită cu epiteliu de tip columnar. Ulterior, definiția E.B. a fost restrânsă numai pentru cazurile la care epiteliul columnar este prezent pe o lungime de cel puțin 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice (1). Această definiție reprezintă însă o sursă de erori de interpretare, întrucât localizarea exactă a joncțiunii esogastrice este dificilă, din cauza structurii ei dinamice; în consecință, s-a convenit că definiția E.B. ar trebui să se bazeze mai degrabă pe criteriul histologic (prezența epiteliului intestinal specializat) decât pe lungimea epiteliului columnar deasupra joncțiunii esogastrice (2). S-a ajuns astfel să se definească două tipuri de E.B.:

– ***E.B. – segment lung,*** corespunzând definiției clasice, în care metaplazia intestinală este prezentă la 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice;

– ***E.B. – segment scurt,*** definit ca prezența metaplaziei intestinale pe o lungime < 3 cm în esofagul terminal (3).

„Esofagul Barrett" (E.B.) și „esofagul inferior căptușit cu epiteliu columnar" s-au folosit de-a lungul timpului ca termeni sinonimi. „Endobrachiesofagul" este termenul utilizat în particular în literatura franceză. Alți termeni, ca „esofag acoperit de epiteliu columnar" sau „mucoasă gastrică heterotopică în esofag", nu au câștigat popularitate.

Epidemiologie

Prevalența E.B. este dificil de precizat, având în vedere numeroasele cazuri asimptomatice și diferențele semnificative în definiția bolii care au determinat rezultate eterogene, greu de interpretat. Studii întreprinse pe loturi mari de persoane cărora li s-a efectuat endoscopie digestivă superioară raportează o prevalență a E.B. variind între 0,3%-2% (4,5). La bolnavii cu simptomatologie de reflux gastroesofagian, prevalența E.B. variază între 4,5%-19% (5,6). Prevalența E.B. la autopsie este de 17 ori mai mare decât cea estimată prin investigațiile clinice, ceea ce demonstrează frecvența ridicată a cazurilor asimptomatice, rămase nediagnosticate în timpul vieții (7).

E.B. este mai frecvent la bărbați și la persoanele în vârstă (5), excepțional de rar fiind raportat și la copii (7).

Etiologie. Patogeneză

E.B. – afecțiune congenitală – următoarele argumente pledează în favoarea etiologiei congenitale a E.B.:

- embriologia esofagului: în viața fetală timpurie, esofagul este căptușit cu epiteliu columnar care este apoi înlocuit (începând cu luna a 5-a) de epiteliu scuamos; oprirea acestui proces de înlocuire ar putea explica apariția E.B. (8);
- în modelul experimental de producere a esofagitei, procesul de vindecare se face prin regenerarea epiteliului scuamos și nu a celui columnar;
- prezența E.B. la copii în primii ani de viață (9).

Există însă dovezi serioase care fac inacceptabilă teoria etiopatogenică congenitală a E.B., dintre care două sunt de necombătut:

- autopsiile efectuate la nou-născuți nu au evidențiat niciodată prezența E.B. (10);
- prezența E.B. la copiii cu vârsta sub 5 ani, în cazurile publicate cu o documentație adecvată, a fost întotdeauna însoțită de reflux gastroesofagian (9,11).

E.B. – afecțiune câștigată – în prezent există dovezi clare de ordin clinic, endoscopic și terapeutic care demonstrează că E.B. este o afecțiune câștigată, secundară bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), în care epiteliul scuamos este înlocuit de cel columnar printr-un proces metaplazic. *Clinic,* numeroase studii au raportat apariția E.B. la bolnavii cu reflux gastroesofagian (12,13) sau după intervenții chirurgicale (miotomie Heller, esofagogastrectomie) care induc reflux gastroesofagian (14). *Endoscopic,* supravegherea bolnavilor cu esofagită peptică severă și/sau stenoză esofagiană peptică a evidențiat dezvoltarea E.B. la aproape jumătate din cazuri după o perioadă de urmărire care a variat între 12-150 de luni (15). *Terapeutic*, în unele studii, s-a semnalat oprirea progresiunii și chiar regresia E.B. odată cu vindecarea BRGE sub tratament chirurgical sau medical (16).

Alți factori implicați în etiopatogeneza E.B.:

- *alcoolul și fumatul* -- studiile sunt contradictorii, unele raportând o prevalență mai mare a E.B. la alcoolici și fumători, altele negăsind diferențe semnificative (17);
- *refluxul alcalin (biliar)* în esofag ar explica dezvoltarea E.B. după gastrectomia totală (18);
- *tulburările de motilitate esofagiană* determină un clearance esofagian prelungit și, consecutiv, o durată mai mare de expunere a mucoasei esofagiene la refluxul acid (19);
- *infecția cu Helicobacter pylori,* deși implicată în unele studii, nu pare să aibă un rol cauzativ în dezvoltarea E.B. (20,21).

Morfopatologie

Macroscopic, mucoasa Barrett se recunoaște prin diferența de culoare dintre mucoasa roșie metaplazică și cea roz esofagiană. Mucoasa metaplazică poate să fie circulară, sub formă de insule sau de langhete.

Microscopic, trei tipuri de epiteliu columnar au fost descrise în biopsiile prelevate de la bolnavii cu E.B.

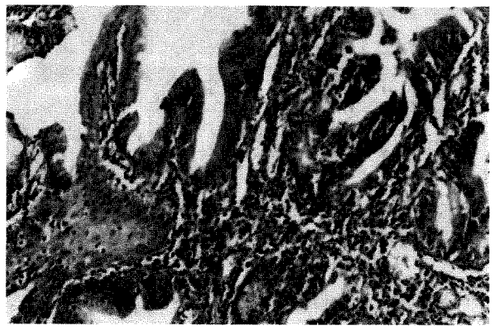


Fig. 1. Esofagul Barrett – alături de plaje de epiteliu esofagian apare epiteliu gastric de tip cardia, cu displazie de grad ușor și rare focare de epiteliu specializat de tip intestinal cu celule calciforme (M.E – 300 x).

Epiteliul de tip specializat (fig. 1) – este o formă de metaplazie intestinală incompletă, cu aspect viliform în suprafață asemănător epiteliului intestinal, cu celule caliciforme, celule de tip absorbant, cu marginea în perie, celule de tip mucosecretant; acest tip de epiteliu este localizat în porțiunea cea mai cefalică, adiacentă epiteliului scuamos normal și reprezintă sediul leziunilor de displazie și de malignitate. Prezența celulelor caliciforme este considerată elementul cardinal pentru diagnosticul de E.B. (3,22), întrucât acest tip de celule nu se găsește în epiteliul esofagian și gastric la persoanele sănătoase.

Epiteliu de tip joncțional (fig. 2) asemănător celui de la nivelul cardiei, cu cripte lungi și celule mucosecretante cu polul închis, se situează imediat distal de epiteliul specializat.

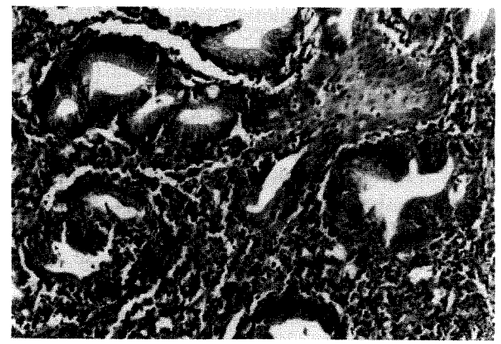


Fig. 2. Esofagul Barrett – plajă de epiteliu esofagian ce se continuă cu epiteliu de tip cardia (M.E – 300 x).

Epiteliul de tip fundic (fig. 3), adiacent mucoasei gastrice, conține pe lângă glande mucoase

și un strat de celule principale și parietale care pot secreta acid clorhidric.

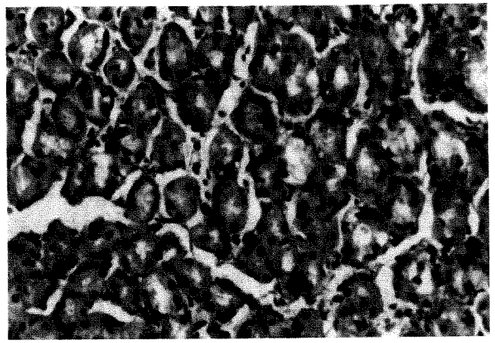


Fig. 3. Esofagul Barrett – epiteliu format din glande fundice cu celule principale și oxifile (M.E – 300 x).

După extinderea metaplaziei, E.B. este clasificat în două categorii:

- E.B. scurt, caracterizat prin prezența metaplaziei pe primii 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice;
- E.B. lung, caracterizat prin prezența metaplaziei peste 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice.

Tablou clinic

E.B. este, prin el însuși, asimptomatic; aproximativ 1/3 dintre bolnavi nu prezintă simptome, iar în restul cazurilor simptomatologia este asemănătoare BRGE și complicațiilor sale. Principalele simptome sunt pirozisul, regurgitația acidă, odinofagia și disfagia, ultimele două fiind mai frecvente decât în cazul BRGE fără E.B. (23). În 10-20% dintre cazuri E.B. este diagnosticat în momentul apariției unei complicații (stenoză, ulcer, cancer), fără ca aceasta să fie precedată de o simptomatologie de reflux gastroesofagian (1,23). Când sunt prezente, simptomele BRGE precedă diagnosticul E.B. pe o perioadă de 6-8 ani (24).

Nu există o corelație între extensia în lungime a E.B., apreciată endoscopic, și prezența sau vechimea simptomelor (25). Absența simptomelor sau discreția lor la o parte însemnată dintre bolnavii cu E.B. pare paradoxală dacă se ține seama de datele furnizate de studiile pH-metrice (episoade numeroase și prelungite de reflux) și manometrice (presiunea sfincterului esofagian inferior semnificativ redusă) (23,26). Discordanța dintre severitatea BRGE și discreția simptomelor ar putea fi explicată de o diminuare a sensibilității epiteliului Barrett la acid (25).

Explorări diagnostice

Endoscopia digestivă superioară

Endoscopic, după reperarea joncțiunii esogastrice, E.B. se recunoaște după contrastul dintre mucoasa gri-rozată esofagiană și cea roșie flacără (roz-somon) columnară, ultima depășind în înălțime joncțiunea pe o lungime de 2-3 cm (E.B. – segmentul scurt) sau peste 3 cm (E.B. – segmentul lung) (fig. 4).

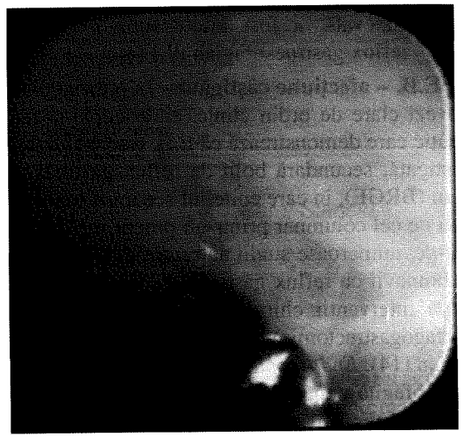


Fig. 4. Esofagul Barrett – aspect endoscopic.

E.B. – segmentul lung este ușor de diagnosticat; E.B. – segmentul scurt nu se recunoaște la endoscopiile de rutină decât în aproximativ 1% dintre cazuri. Obișnuit, relieful mucoasei Barrett este neted, plan, dar poate îmbrăca și un aspect fin nodular sau, în alte cazuri, similar mucoasei gastrice atrofice. Joncțiunea dintre cele două mucoase poate fi regulată, circulară, sau neregulată, franjurată, asimetrică, cu aspect de langhete. Pentru facilitarea diagnosticului endoscopic al langhetelor și insulelor de mucoasă Barrett, unii autori folosesc colorații vitale cu Lugol (26) sau albastru de toluidină (27). Colorațiile vitale necesită însă un endoscopist cu experiență în interpretarea aspectului mucoasei după colorare; în plus, trebuie avută în vedere necesitatea îndepărtării eventualului mucus prin administrarea unui agent mucolitic de tipul acetilcisteinei, deoarece acesta ar putea fixa colorantul (28).

Orice modificare de culoare sau relief la nivelul mucoasei Barrett trebuie biopsiată. Displazia severă nu se recunoaște endoscopic în mod obișnuit, dar poate fi suspectată în prezența unor modificări de relief sau culoare (28). Pentru cancerul precoce, aspectele endoscopice mai evocatoare sunt cele ale unei supradenivelări mucoase micronodulare de aspect verucos sau ale unei ulcerații (eroziuni) neregulate pe un fond eritematos sau ale unei formațiuni polipoide. În formele avansate de cancer, diagnosticul este ușor, aspectul endoscopic îmbrăcând una dintre cele 4 forme (vegetantă, ulcerată, infiltrantă sau mixtă).

Examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie prelevate endoscopic atestă prezența mucoasei de tip columnar și este esențial pentru diagnosticul displaziei.

Examenul radiologic baritat este sugestiv pentru diagnosticul de E.B. când evidențiază un ulcer la nivelul esofagului distal sau o stenoză localizată în treimea medie a esofagului.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de E.B. se stabilește endoscopic și bioptic. Endoscopic, nu există dificultăți în a recunoaște segmentul lung de E.B.; în schimb, pot apărea dificultăți în identificarea segmentului scurt de E.B., de aceea prelevarea de biopsii este esențială pentru precizarea metaplaziei intestinale.

Diagnosticul diferențial – uneori este dificil de diferențiat endoscopic mucoasa de tip esofagian de cea de tip gastric în prezența unei hernii hiatale, biopsiile prelevate de la nivelul stomacului herniat fiind interpretate ca mucoasă de tip Barrett. Segmentul scurt de E.B. trebuie diferențiat de o deplasare cranială a joncțiunii esogastrice.

Complicații

Ulcerul Barrett apare mai frecvent la persoanele în vârstă și la cei cu E.B. – segment lung, sediul preferențial fiind în porțiunea distală a mucoasei Barrett; are formă circulară și poate fi multiplu. Clinic, se manifestă uneori prin dureri retrosternale violente, cu iradiere dorsală. Perforația este rară, dar hemoragia este o complicație frecventă.

Stenoza esofagiană are o prevalență estimată între 19%-40% (23) și sediul preferențial la joncțiunea dintre mucoasa columnară și cea epidermoidă.

Hemoragia digestivă – hematemeza și melena – complică în general un ulcer Barrett. Poate fi severă și necesită deseori intervenție chirurgicală (24).

Adenocarcinomul este cea mai gravă complicație a E.B.

Prevalența adenocarcinomului în E.B. variază între 1%-46% în diferitele serii publicate, cu o medie de aproximativ 10%. Bolnavii cu E.B. au un risc de 30-125 (după unii autori chiar de 30-350) ori mai mare de cancerizare decât restul populației, apreciindu-se că în medie se cancerizează 1 pacient din 125 cazuri de E.B. pe an (29,30).

Proporția adenocarcinomului din totalul cancerelor esofagiene este în continuă creștere; astfel, dacă până în 1980 adenocarcinomul reprezenta doar 8%-37% dintre toate cancerele esofagiene, statisticile actuale arată că 50%-75% dintre acestea sunt adenocarcinoame (31-33). Această rată de creștere, mai mare decât pentru oricare altă localizare a cancerului, este pusă pe seama incidenței în continuă ascendență a adenocarcinomului Barrett (34).

Secvența displazie – adenocarcinom – displazia reprezintă o stare premalignă caracterizată prin anomalii citologice și arhitecturale la nivelul mucoasei. Numeroase studii prezintă dovezi în favoarea ipotezei că adenocarcinomul Barrett este mai degrabă rezultatul unei progresiuni de la epiteliul columnar benign la displazie și în cele din urmă la cancer, decât o dezvoltare *de novo* a cancerului (34,35).

Displazia, conform criteriilor histopatologice de diagnostic, poate varia de la o formă ușoară (tipul 1 sau de grad scăzut) la una severă (tipul 2 sau de grad înalt), ultima fiind considerată „cancer *in situ*. În literatura europeană, clasificarea displaziei se face obișnuit după criteriile Morson (36), pe când în cea nord-americană se folosesc criteriile utilizate pentru definirea displaziei din boala inflamatorie intestinală (colita ulceroasă și boala Crohn) (37,38). Displazia de grad scăzut se caracterizează prin modificări intermediare între metaplazia columnară obișnuită și displazia de grad înalt, și anume prin glande delimitate de celule înalte cu nuclei tasați și hipercromatici, depleție de mucus. Displazia de grad înalt se caracterizează prin modificări neoplazice celulare și arhitecturale în interiorul epiteliului (glande ramificate, proliferări papilifere epiteliale și de nucleoli, raport nucleo/citoplasmatic inversat), fără disrupția sau invazia membranei bazale. Se estimează că prevalența displaziei este de 5%-10% dintre bolnavii cu E.B. (39,40).

Displazia de grad înalt este o stare premalignă, afirmație bazată pe următoarele argumente:

- displazia este prezentă la 90% dintre bolnavii cu adenocarcinom Barrett (41);
- cercetări efectuate pe piese de esofagectomie pentru displazie severă au evidențiat coexistența unui adenocarcinom la aproape jumătate dintre cazuri (42);
- studii de supraveghere endoscopică au demonstrat că apariția adenocarcinomului a fost precedată de progresiunea severității displaziei (29,43); perioada de timp necesară dezvoltării adenocarcinomului din displazia

de grad înalt nu este precizată; puține informații ne sunt la îndemână privind istoricul natural al displaziei de grad scăzut și nu cunoaștem nici dacă adenocarcinomul poate să se dezvolte direct din acest tip de displazie.

Se presupune că progresiunea malignă a displaziei este asociată cu un proces de instabilitate genomică, care favorizează dezvoltarea unei populații celulare aneuploide și apariția unei clone cu caracter malign capabile să perforeze membrana bazală și să invadeze mucoasa și, ulterior, submucoasa. Displazia severă, cu membrana bazală intactă, fără metastaze, este omologată cu cancerul *in situ*. Cancerul „precoce" („incipient") este considerat cel limitat la mucoasă sau submucoasă, deși prinderea submucoasei poate fi însoțită de metastaze ganglionare regionale (deci, practic, nu mai poate fi considerat un cancer „precoce"). În cancerul esofagian invaziv, procesul malign penetrează musculatura proprie și invadează structurile profunde, metastazele fiind prezente.

Deși displazia este în general acceptată ca „standardul de aur" pentru definirea subsetului de bolnavi cu E.B. care prezintă risc înalt de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian, ea rămâne totuși un marker departe de a fi ideal pentru următoarele motive: 1) interpretarea displaziei este deseori subiectivă, cu variații importante între observatori; 2) focare de displazie severă pot fi omise la biopsiile endoscopice; 3) biopsiile endoscopice pot releva doar displazie, în timp ce un cancer incipient sau chiar invaziv poate fi prezent.

În concluzie, deși filiația între displazie și adenocarcinom este clară, iar decelarea, standardizarea și urmărirea evoluției displaziei rămân cele mai valoroase metode de depistare a adenocarcinomului esofagian, trebuie căutați noi biomarkeri care să acopere dezavantajele menționate.

Alți biomarkeri

Flowcitometria permite analiza cantitativă a AND-ului celular și ar putea reprezenta viitorul test screening. S-a demonstrat că displazia poate apărea în absența anomaliilor flowcitometrice și, invers, că acestea din urmă pot apărea în absența displaziei, ceea ce a permis clasificarea epiteliului Barrett în 4 tipuri: tipul 1 – epiteliu Barrett fără displazie și fără aneuploidie; tipul 2 – epiteliu Barrett fără displazie, dar cu aneuploidie; tipul 3 – epiteliu Barrett cu displazie, fără aneuploidie; tipul 4 – epiteliu Barrett cu displazie și aneuploidie (44).

Enzima ornitin-carboxilaza pare a avea o activitate crescută în epiteliul columnar, dar valoarea sa ca marker biochimic nu este încă stabilită.

Gena supresoare p53, localizată pe brațul scurt al cromozomului 17, are un rol important în proliferarea celulară; mutațiile p53 sunt asociate cu dezvoltarea adenocarcinomului (45).

Diagnosticul precoce al adenocarcinomului în E.B.

Adenocarcinomul esofagian precoce este definit ca acel cancer limitat la mucoasă (carcinom mucos) sau submucoasă (carcinom submucos), indiferent de prinderea ganglionilor limfatici. La examenul endoscopic, adenocarcinomul Barrett se poate prezenta sub următoarele 3 forme: tipul 1 – elevat sau protruziv; tipul 2 – superficial plat; tipul 3 – deprimat sau excavat. Alteori, cancerul precoce esofagian nu are nici o expresie macroscopică („cancerul ocult").

Diagnosticul este asigurat de examenul histopatologic efectuat pe fragmentele de biopsie recoltate din zonele suspecte macroscopic. Este însă regretabil că, în ciuda folosirii acum pe scară largă a endoscopiei digestive superioare, doar un număr redus de bolnavi este diagnosticat cu adenocarcinom într-un stadiu precoce; astfel, din 6.719 de cazuri de cancer esofagian adunate din diverse studii pe seriile europene, s-au găsit numai 51 de cazuri în stadiul precoce (46).

Tratament

Tratamentul medical – scopul principal al tratamentului medical este reversibilitatea epiteliului metaplazic și înlocuirea lui cu epiteliu scuamos. Tratamentul medical convențional al BRGE nu a atins scopul propus, chiar dacă s-au folosit inhibitorii pompei de protoni (IPP) (omeprazol, lansoprazol) în doze mari (47-49). Totuși, pentru ameliorarea simptomatologiei clinice și suprimarea secreției gastrice acide, se recomandă omeprazol 40 mg/zi timp de 12 săptămâni; dispariția simptomelor nu înseamnă însă regresia metaplaziei columnare, deci nici înlăturarea riscului de adenocarcinom. Motivele insuccesului terapiei cu IPP nu sunt complet cunoscute, dar incapacitatea acestora de a preveni refluxul alcalin pare să fie una dintre cauze.

Tratamentul chirurgical antireflux previne atât refluxul acid, cât și pe cel alcalin. Deși există studii care arată că tratamentul chirurgical antireflux la bolnavii cu E.B. fără displazie este urmat de o incidență mai redusă a displaziei și adenocarcinomului decât cea după tratamentul medical, lipsesc dovezile clare privind reversibilitatea metaplaziei columnare după chirurgia antireflux, indiferent de tehnica folosită. Dacă tratamentul E.B. fără displazie sau cu displazie de grad scăzut rămâne medical sau printr-un procedeu chirurgical antireflux și bolnavul este supravegheat endoscopic și bioptic, tratamentul optim în cazul displaziei de grad înalt încă este controversat. Esofagectomia ar preveni dezvoltarea adenocarcinomului, dar este însoțită de morbiditate și mortalitate semnificative.

Tratamentul endoscopic este folosit în ultimii ani cu rezultate încurajatoare și este indicat în special la bolnavii cu risc chirurgical (patologie asociată gravă, stare generală alterată etc). Ablația epiteliului Barrett se efectuează prin tratament de contact cu laser Nd: YAG, laser argon sau tratament fotodinamic, combinat cu tratament medical cu IPP sau chirurgie antireflux (50-52). O nouă metodă endoscopică, mai agresivă, este mucosectomia, fără necroză tisulară, avantajul major al acesteia fiind îndepărtarea în totalitate a mucoasei și submucoasei, precum și rata redusă a complicațiilor; mucosectomia endoscopică este indicată la bolnavii cu displazie de grad înalt care refuză sau prezintă contraindicații la tratament chirurgical (53,54).

Supravegherea endoscopică a E.B.

Scopul supravegherii endoscopice a E.B. este detectarea displaziei și diagnosticul cancerului precoce, situații în care există toate șansele vindecării prin tratament chirurgical (esofagectomie). Evident, este important de a avea în vedere includerea în protocolul de supraveghere endoscopică numai a acelor bolnavi care nu prezintă contraindicații chirurgicale pentru esofagectomie (boli asociate, vârstă înaintată etc.).

Studii retrospective indică un prognostic mai bun al bolnavilor diagnosticați cu adenocarcinom esofagian în cursul programelor de supraveghere endoscopică (55,56); lipsesc însă studiile prospective care să stabilească eficacitatea urmăririi endoscopice în reducerea mortalității prin adenocarcinom la cei cu E.B.

Factorii care determină ca un anumit E.B. să fie mai susceptibil decât altul pentru dezvoltarea unui adenocarcinom nu sunt complet identificați (57); totuși, unii dintre factorii cu risc crescut de malignizare sunt recunoscuți și aceștia includ un E.B. care se întinde pe mai mult de 5 cm în lungime, ulcerul Barrett, stenoza peptică și E.B. apărut după gastrectomia parțială (58).

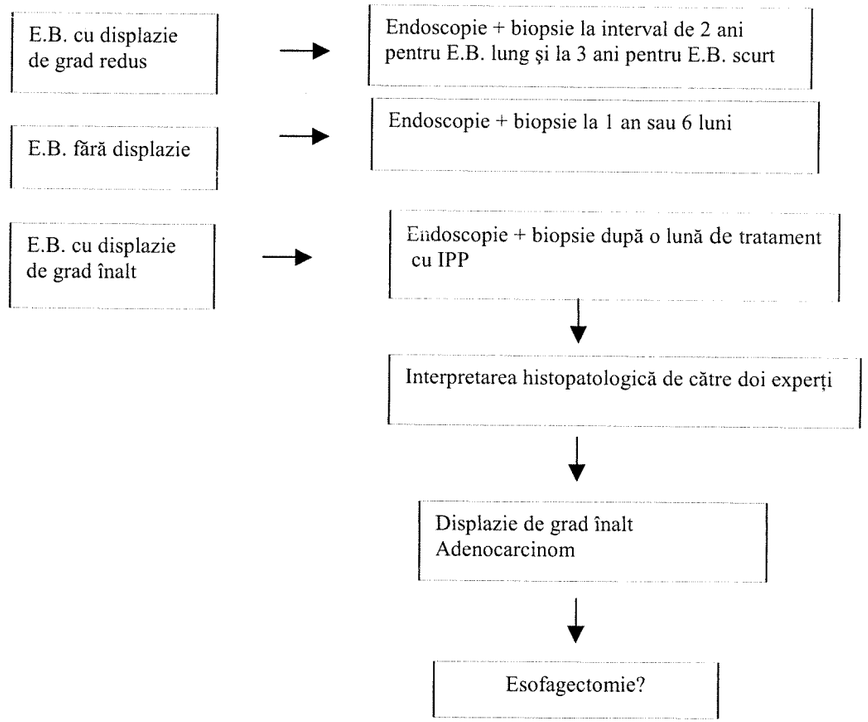


Fig.5. Ghid de supraveghere endoscopică a esofagului Barrett.

Există însă două motive importante pentru care supravegherea endoscopică a E.B. face imposibilă reducerea incidenței și îmbunătățirea prognosticului pentru adenocarcinomul Barrett în populația generală:

- pentru fiecare E.B. diagnosticat există 16 cazuri nediagnosticate deoarece sunt asimptomatice (date de la autopsie);
- odată diagnosticul stabilit, protocolul endoscopic de supraveghere va fi corect urmat doar de un bolnav din trei. În ciuda acestor controverse, supravegherea endoscopică este considerată „motivată" și „dezirabilă" de majoritatea asociațiilor de gastroenterologi (59,60).

Care bolnavi trebuie supravegheați ? Neexistând dubii că prezența la nivelul esofagului a metaplaziei intestinale reprezintă un factor de risc pentru apariția adenocarcinomului, rezultă că toți bolnavii cu E.B., indiferent de extindere (segment lung sau scurt), necesită supraveghere endoscopică (60,61).

Supravegherea implică examen endoscopic și histopatologic al fragmentelor de biopsie. Protocolul de biopsiere propus de majoritatea autorilor include în cazul segmentului lung de E.B. prelevarea unei biopsii din fiecare cadran (4 biopsii), la fiecare 2 cm de esofag Barrett, iar în cazul E.B. – segment scurt, 2-4 biopsii la fiecare 1 cm de E.B. (60,62); unul dintre dezavantajele majore ale acestui protocol este prelevarea unui număr mare de biopsii, dificil de realizat în practica curentă.

Următorul protocol de supraveghere endoscopică este acceptat în prezent (fig. 5) (59,60,62):

- în absența displaziei: endoscopie + biopsie la 2 ani pentru E.B. – segment lung și la 3 ani pentru E.B. – segment scurt;
- displazie de grad redus: endoscopie + biopsie la 1 an sau la 6 luni; dacă există dubii, endoscopia și biopsiile se repetă după trei luni de tratament cu doze mari de IPP;
- displazia de grad înalt: repetarea endoscopiei + biopsiei la fiecare nivel de 1 cm după o lună de tratament cu doze mari de IPP și interpretarea histopatologică de către doi experți; reconfirmarea displaziei severe și/sau a unei arii de adenocarcinom va dicta atitudinea terapeutică (esofagectomia) după consultări multidisciplinare.

Bibliografie

1. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iascone C, De Meester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. Ann Surg 1983; 198: 554 – 566.

2. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. Gastroenterology 1996; 110: 614-621.

3. Nandurkar S, Talley NJ. Barrett's Esophagus: the long and the short of it. Am J Gastroenterol 1999; 94: 30-40.

4. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 1997; 26: 487-94.

5. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi dell Esofago (GOSPE). Barrett's esophagus: epidemiological and clinical results of a multicentric survey. Int J Cancer 1991; 48: 364-8.

6. Lieberman DA, Helfand M, Oehlke M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1293-7.

7. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined Barrett's esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. Gastroenterology 1990; 99: 918-22.

8. Hameeteman W. Columnar lined (Barrett's) esophagus. All In bv, Katwijk, The Netherlands, 1989.

9. Hassall E. Barrett's esophagus: congenital or acquired ? Am J Gastroenterol 1993; 88: 819-824.

10. Postlethwait RW, Musser AW. Changes in the esophagus in 1000 autopsy specimens. J Thor Cardiovasc Surg 1974; 31: 285-94.

11. Hassall E, Dimmick JE. Absence of regression of Barrett's esophagus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 8: 544-5.

12. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1998; 93: 916-9.

13. Stein H, Feith M. Pathogenesis of Barrett's esophagus: role of gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori. In: Peracchia A, Bonavina L eds. *Barrett's esophagus: an up-to-date.* Milano: Edra 1999, 17-24.

14. Agha FP, Keren DF. Barrett's esophagus complicating achalasia after esophagomyotomy. A clinical, radiologic and pathologic study of 70 patients with achalasia and related motor disorders. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 232-7.

15. Spechler SJ, Sperber H, Doos WG, Schimmel EM. The prevalence of Barrett's esophagus in patients with chronic peptic esophageal strictures. Dig Dis Sci 1983; 28: 769-74.

16. Hassall E, Weinstein WM. Partial regression of childhood Barrett's esophagus after fundoplication. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1506-12.

17. Gray MR, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. The role of smoking and alcohol in metaplasia and cancer risk in Barrett's columnar-lined esophagus. Gut 1993; 34: 727-731.

18. Sandvik AK, Halvorsen TB. Barrett's esophagus after total gastrectomy: A contribution of its' pathogenesis. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 587-8.

19. Niemants-Verdriet EC, Smout AJ, Breumelhof R, Timmer R. The roles of excessive gastro-esophageal reflux, disordered esophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's esophagus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 515-9.

20. Bowrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Interactions between Helicobacter pylori and gastroesohageal reflux disease. Dis Esoph 1998; 11: 203-209.

21. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Manes G, Dominguez-Munoz JE, Roessner A, Malfertheimer P. Intestinal metaplasia at the gastro-esophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastro-esophageal reflux disease ? Gut 1998; 43: 17-21.

22. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: Goblets, goblets, goblets. Gastrointest Endosc 1996; 44: 91-5.

23. Herlihy KJ, Orlando RC, Bryson JC, Bozymski EM, Carney CN, Powell DW. Barrett's esophagus: clinical, endoscopic, histologic, manometric and electrical potential difference characteristics. Gastroenterology 1984; 86: 436-43.

24. Berardi RS, Devaiah KA. Barrett's esophagus. Surg Gynecol Obstet 1983; 156: 521-38.

25. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Cattan EL. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 23-7.

26. Burbige EJ, Radigan JI. Characteristics of the columnar cell-lined (Barrett's esophagus). Gastrointest Endosc 1979; 25: 133-6.

27. Chobanian SJ, Cattan EL, Winters CJC, Johnson DA, Van Ness MM, Miremadi A et al. In vivo staining with toliuidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 1987; 33: 99-101.

28. Canto M, Setrakian S, Petras R, Blades E, Chak A, Sivak M. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 1996; 44: 1-7.

29. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, Van den Tweel JG. Barrett's Esophagus: Development of Dysplasia and Adenocarcinoma. Gastroenterology 1989; 96: 1246-1256.

30. Streitz JM, Ellis FH, Gibb SP, Balogh K, Watkins E. Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. Ann Surg 1991; 213: 122-125.

31. Heitmiller RF, Sharma RR. Comparison of prevalence and resection rates in patients with esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 130-136.

32. Reed PI, Johnston BJ. The changing incidence of esophageal cancer. Endoscopy 1993; 25: 606-608.

33. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998; 83: 2049-2053.

34. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990; 62: 440-443.

35. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Br J Surg 1997; 84: 1470-1473.

36. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 1980; 33: 711-21.

37. Reid BJ, Weintein WM, Lewin KJ et al. Endoscopic biopsy can detect early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. Gastroenterology 1988; 94: 81-90.

38. Riddell RH. Dysplasia and regression in Barrett's epithelium. In: Spechler SJ, Goyal RK eds. Barrett's esophagus. Pathophysiology, diagnosis and management. New York: Elsevier 1985: 143-52.

39. Schmidt HG, Riddell RH, Walther B, Skinner DB, Riemann JF. Dysplasia in Barrett's esophagus. J Cancer Res Clin Oncol 1989; 110: 145-52.

40. Kerlin P, D'Mellow G, van Deth A. Barrett's esophagus: clinical, endoscopic and histologic spectrum in fifty patients. Aust NZ J Med 1986; 16: 198-205.

41. Haggit RC, Dean PJ. Adenocarcinoma in Barrett's epithelium. In: Specher SJ, Goyal RK eds. *Barrett's esophagus. Pathophysiology, diagnosis and management.* New York: Elsevier 1985: 153-66.

42. Altorki NK, Sunagawa M, Little AG, Skinner DB. High grade dysplasia in the columnar-lined esophagus. Am J Surg 1990; 161: 97-99.

43. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's esophagus. Br J Surg 1988; 75: 760-3.

44. McKinley MK, Budman DR, Gruneberg D et al. DNA content in Barrett's esophagus and esophageal malignancy. Am J Gastroenterology 1987; 82: 1012-1015.

45. Casson AG, Mukopadhay T, Clearly KC, Ro JY, Levine B, Roth JA. p53 Gene Mutations in Barrett's Epithelium and Esophageal Cancer. Cancer Res 1991; 51: 4495-4499.

46. Froelicher P, Miller G. The European experience with esophageal cancer limited to the mucosa and submucosa. Gastrointest Endosc 1986; 32: 88-90.

47. Sampliner RE. Effect of up to three years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1844-48.

48. Malesci A, Savarino V, Zentilin P et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. Gastrointest Endosc 1996; 44: 700-05.

49. Bianchi Porro G, Pace F. Medical therapy of Barrett's esophagus: role of proton pomp inhibitors. In: Peracchia A, Bonavina L eds. *Barrett's esophagus: an up-to-date.* Milano: Edra 1999; 75-77.

50. Bonavina L, Carazzone A, Ferrero S, Buffa R, Peracchia A. Ablation of Barrett's epithelium with Nd-YAG laser followed by antireflux surgery: late results of a pilot clinical study. In: Peracchia A, Bonavina L eds. *Barrett's esophagus: an up-to-date*. Milano: Edra 1999; 99-105.

51. Salo J, Salminen J, Kiviluoto T, Nemlander A, Ramo O, Farkkila M, Kivilaakso E, Mattila S. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. Ann Surg 1998; 227: 40-44.

52. Van Laethem J, Cremer M, Peny M, Delhaye M, Devière J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. Gut 1998; 43: 747-751.

53. Cestari R, Missale G, Cengia G, Minelli L, Ravellii P. Endoscopic mucosal resection. In: Peracchia A, Bonavina L eds. *Barrett's esophagus: an up-to-date.* Milano: Edra 1999; 127-131.

54. Sohendra N et al. Endoscopic snare mucosectomy in the esophagus without any additional equipment: a simple technique for resection of flat early cancer. Endoscopy 1997; 29: 380-83.

55. Van Sandick J, Van Lanschot J, Kuiken B, Tytgat G, Offerhaus G, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. Gut 1998; 43: 216-222.

56. De Loose D, Trifan A. Supravegherea endoscopică a esofagului Barrett: protocol și implicații. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2000; 104(1): 143-151.

57. Niemantsverdriet E, Timmer R, Breumelholf R, Smout A. The roles of excessive gastroesophageal reflux,

disordered esophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's esophagus. Eur J Gastroenterol Hepatology 1997; 9: 515-519.

58. Katz D, Rothstein R, Schmed A, Dum J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during surveillance of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1998; 93: 536-541.

59. Confèrence de consensus franco-belge. Reflux gastro-esophagien de l'adulte. Gastroentérol Clin Biol 1999; 23: S1-S320.

60. Boyer J, Robaszkiewicz M and The Council of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: Monitoring of Barrett's Esophagus. Endoscopy 2000; 32 (6): 498-499.

61. Streitz J, Andrews C, Ellis H. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help ? J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 383-388.

62. Sampliner RE, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1028-1032.

STENOZELE ESOFAGIENE BENIGNE

Anca Trifan, Carol Stanciu

Etiologie

Cauzele stenozelor esofagiene benigne sunt multiple și diverse (tabelul I); în Europa Occidentală și SUA predomină stenozele secundare bolii de reflux gastroesofagian, pe când în țările în curs de dezvoltare pe primul loc se situează stenozele postcaustice.

Morfopatologie

Stenozele esofagiene benigne variază mult ca formă, dimensiune și grad de obstrucție a lumenului. Cele mai multe sunt situate la nivelul esofagului distal (1,2). Aspectul histopatologic diferă în funcție de varianta etiologică, comună fiind benignitatea leziunilor.

Tabelul I

Etiologia stenozelor esofagiene benigne

Boala de reflux gastroesofagian	• stenoza peptică • stenoza din esofagul Barrett • sondă nazogastrică • *hyperemesis gravidarum*
Leziuni determinate de substanțe corozive	• stenoza postcaustică
Medicamente	• clorură de potasiu • tetraciclină • antiinflamatorii nonsteroidiene • săruri de fier • chinidină
Radioterapie convențională sau endocavitară	• stenoza radică
Trauma fizică directă	• corp străin • alimente prea reci sau prea fierbinți
Afecțiuni esofagiene primare sau secundare	• inel Schatzki • membrane (Plummer-Vinson) • tuberculoză • candidoză • boală Crohn • infecții virale
Boli autoimune	• sclerodermie • artrită reumatoidă
Intervenții chirurgicale sau endoscopice	• postgastrectomie, postesofagectomie, postmiotomie Heller • postdilatare pneumatică din acalazie • postscleroterapie

Tablou clinic

Anamneza este utilă, identificând un context sugestiv: istoric de pirozis, ingestie voluntară sau involuntară de substanțe caustice etc.

Disfagia este simptomul principal; la început intermitentă, pentru alimente solide (în particular pentru carne și pâine), devine permanentă și progresivă (pe măsură ce lumenul esofagian se îngustează), afectând semisolidele și în final lichidele, limitând viața socială a bolnavului care nu-și mai poate înghiți propriile secreții, iar alimentația, din cea mai sigură plăcere, devine un calvar.

Stenozele devin simptomatice când lumenul esofagian este mai mic de 13 mm.

Diagnostic

Diagnosticul este stabilit prin examen radiologic baritat și esofagoscopie cu biopsie și/sau citologie (aspectele radiologice și endoscopice particulare sunt prezentate în cadrul capitolelor referitoare la bolile cauzale).

Examenul radiologic identifică stenoza, descriind geografia acesteia (localizare, întindere, regularitate). Endoscopia asociată cu biopsie sau/și citologie confirmă diagnosticul prin vizualizarea directă a stenozei, pe toată lungimea ei sau, în cazul stenozelor strânse, doar capătul proximal. Histologia confirmă caracterul benign al stenozei.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția, influențată de agentul etiologic, este în mod obișnuit lentă, pe o perioadă lungă (luni, ani), cu instalarea stării de denutriție și riscul malignizării în unele dintre ele (de ex., stenoza postcaustică). Prognosticul este în funcție de aspectul cauzal, fiind în general bun sub tratament.

Tratament

Pe lângă măsurile terapeutice specifice cauzei stenozei, se recomandă fie intervenția chirurgicală (rezecția porțiunii stenozate) la bolnavii tineri și la cei cu stare generală bună, fie tratamentul endoscopic (dilatare prin diverse metode), fezabil la majoritatea pacienților.

Tratamentul de primă intenție al stenozelor esofagiene benigne este *dilatarea endoscopică.*

Indicațiile dilatării: orice stenoză esofagiană benignă simptomatică în absența contraindicațiilor.

Contraindicațiile tehnicii: a) absolute: perforație esofagiană, infarct miocardic acut, muribunzi, bolnavi care nu colaborează sau refuză tehnica; b) relative: bolile cardiopulmonare severe, anevrism toracic voluminos, tulburări de crază sangvină (3,4).

Procedura de dilatare trebuie inițiată numai după precizarea diagnosticului radiologic și obținerea consimțământului informat al bolnavului. Următorul pas îl constituie stabilirea echipamentului necesar, asigurarea controlului fluoroscopic în timpul procedurii, evaluarea necesității profilaxiei cu antibiotice (aceleași indicații și protocoluri terapeutice ca în endocardita subacută), asigurarea supravegherii saturației hemoglobinei în O_2 și a facilităților pentru resuscitare. Sedarea bolnavului (care nu este însă obligatorie) se poate realiza cu midazolam 1-2 mg i.v.

Echipament

Dilatatoarele sunt principalele elemente ale echipamentului necesar. Dilatatorul ideal ar trebui să răspundă mai multor cerințe simultan: să treacă ușor prin orofaringe și stenoză, să permită endoscopistului să „simtă" stenoza, să necesite minimum de pasaje prin faringe, să aibă un marker radioopac, să poată fi folosit și în caz de hernie hiatală sau stomac operat, să poată fi trecut pe un fir ghid cu imperfecțiuni, să fie utilizabil și la copii și să fie ieftin. Cum se poate ușor imagina, acest tip de dilatator ideal nu există. În prezent, există o varietate de dilatatoare care, deși nu îndeplinesc toate condițiile pentru a fi ideale, sunt performante și sigure. În practică, se folosesc două tipuri de dilatatoare: A) bujii B) balonașe. Caracteristicile tehnice ale diferitelor tipuri de dilatatoare sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Caracteristicile tehnice ale diferitelor tipuri de dilatatoare esofagiene

Dilatator	Fir ghid necesar	ControlRx necesar	Diametru minim (mm)	Diametru maxim (mm)	Nr. de pasaje
KAD	da	nu	3.0	17,3	3
Celestin	da	nu	3,7	18	2
Savary	da	nu	5,0	20	multiple
Eder-Puestow	da	nu	3,7	19,3	multiple
Balon pe fir ghid	da	da	2,8	20	1
Balon TTS	inclus	nu	1,8	20	1
Maloney	nu	nu	4,4	16	multiple

Bujiile sunt, la rândul lor, de două tipuri:

Dilatatoare care nu necesită trecerea unui fir ghid: sunt dilatatoarele *mercury filled* cu vârf rotunjit (tip Hurst) și cu vârf efilat (Maloney) indicate în stenoze centrale, simetrice, în general peptice și pentru autodilatare.

Dilatatoare care necesită trecerea unui fir ghid: a) tip Eder-Puestow, constituite dintr-o serie de olive din oțel (cu diametru variind între 6,6-19,33 mm) înșurubate pe un *carrier* flexibil, care pot fi utilizate și în conexiune cu un endoscop, cu avantajul că pot fi folosite și la pacienții cu hernie hiatală și la cei cu „stomac mic chirurgical" de tip Savary Guillard – reprezentate de o serie de dilatatoare de polivinil cu vârf efilat și flexibil, disponibile la diametre variabile, cu creșteri de 1-2 mm până la 20 mm; variante ale acestui tip sunt *American Endoscopy Dilator* și *Biomed Dilator System* sau tipul Celestin, reprezentat de dilatatoare cu diametru crescător în trepte, disponibile în două mărimi (diametru maxim de 12 și respectiv 20 mm).

Dilatatoare de tip balonaș disponibile în două variante utilizabile fie pe fir ghid (cu lungime de 8 cm, disponibile cu diametre între 5-20 mm prevăzute cu două lumene, unul pentru firul ghid și celălalt pentru substanța de contrast), fie prin canalul de biopsie al endoscopului care a inclus firul ghid.

Fir ghid – cu lungime de 200 cm, grosime de 1,8 mm și un capăt proximal mai flexibil.

Endoscop – utilizabil pentru diagnostic, introducerea firului ghid, supravegherea dilatării în unele tehnici. Există endoscoape ultrasubțiri care pot examina stenoza pe toată lungimea și pot fi folosite ca prim dilatator. Unele endoscoape de ultimă generație cu diametru crescând în trepte pot fi utilizate pentru întreaga procedură de diagnostic și tratament în mod similar cu sondele tip Celestin.

Tehnica dilatării

Este similară pentru toate tipurile de dilatatoare, existând câteva particularități pentru fiecare tip. Principiul de bază constă în introducerea prin stenoză de dilatatoare cu mărimi crescânde.

Dilatarea cu sonde Maloney se efectuează fără anestezie, tehnica de introducere a dilatatoarelor fiind diferită, în funcție de persoana care efectuează procedeul: bolnavul însuși sau medicul. Bolnavul preferă în general introducerea dilatatorului în pozitie șezândă, cu capul în extensie; numărul de sonde folosite diferă în funcție de toleranță și experiența bolnavului. Medicii preferă introducerea dilatatoarelor folosind aceeași metodă ca la trecerea oarbă a endoscopului.

Dilatarea cu bujii tip Savary se efectuează cu bolnavul conștient, în decubit lateral stâng. Se efectuează în mod obișnuit o endoscopie digestivă superioară, de preferință cu endoscop subțire (pentru a depăși stenoza); se plasează firul ghid prin canalul de biopsie sub viziune directă în antru gastric; dacă stenoza nu poate fi depășită, cu endoscopul situat deasupra stenozei, firul ghid se introduce prin canalul de biopsie și prin stenoză și se plasează sub control radiologic în stomac (se utilizează diafragmul ca marker). După plasarea firului ghid, se retrage endoscopul treptat, introducând, în același timp, încă cca 10 cm din firul ghid prin endoscop. Se consideră că o lungime de 60-80 cm de fir ghid de la arcada dentară este optimă pentru a ne asigura că acesta rămâne în stomac după retragerea endoscopului. Se începe procedura de dilatare propriu-zisă cu introducerea celui mai mic dilatator, continuându-se până ce la trei dilatatoare s-a simțit rezistență. Sondele Savary au un marker radioopac și facilitează supravegherea radiologică a introducerii lor. Fluoroscopia nu este considerată obligatorie de toți endoscopiștii; se impune însă când stenozele sunt foarte strânse și au o geografie complicată (stenoze etajate, tortuoase), când se efectuează proceduri terapeutice asociate sau când experiența endoscopistului este limitată, în caz de hernie hiatală, diverticuli sau când bolnavul se află la prima ședință de dilatare.

Dilatarea cu balonaș pe fir ghid: după plasarea firului ghid în aceeași manieră ca cea descrisă anterior, sub control radiologic se introduce balonașul care se plasează la nivelul stenozei; se gonflează apoi balonașul până la dispariția „taliei" formate la nivelul stenozei, menținându-se umflat 1-2 minute.

O tehnică specială, care utilizează acest dilatator, este cea retrogradă sub control endoscopic: se introduce firul ghid în aceeași manieră, apoi se introduce balonașul degonflat până sub stenoză, după care se reintroduce endoscopul, se gonflează balonașul și sub viziune directă endoscopică se retrage prin stenoză balonașul gonflat.

Dilatarea cu balonaș prin canalul de biopsie al endoscopului este extrem de simplă: se plasează endoscopul deasupra stenozei, se introduce balonașul degonflat prin canalul de biopsie și sub viziune directă în stenoză; se gonflează balonașul, menținându-se 1-2 minute, după care trebuie degonflat perfect pentru a putea fi retras prin canalul de biopsie fără să se fisureze.

Alegerea dilatatorului diferă în funcție de experiența medicului, tipul de stenoză și de echipamentul disponibil. În mod obișnuit, în stenoze banale se utilizează bujiile. Balonașele, mult mai

scumpe şi cu o viaţă scurtă, se folosesc în situaţii speciale: stenoze lungi şi strânse, frica de bujie, stomac mic, hernie hiatală şi perforaţie anterioară.

În ceea ce priveşte frecvenţa dilatărilor, nu se pot fixa reguli sau protocoluri standard; o nouă şedinţă de dilatare este dictată de reapariţia simptomatologiei.

Problema magnitudinii dilatării este şi ea dictată de natura leziunii; ideal ar fi până la 17-20 mm. În practică, se dilată cu trei sonde la care s-a resimţit rezistenţa într-o şedinţă, iar în următoarea şedinţă se începe cu ultima sondă folosită anterior.

Unele stenoze, ca cea determinată de prezenţa inelului Schatzki, se dilată foarte uşor şi nu necesită dilatări frecvente. Există şi stenoze „dificile", la care dilatarea reprezintă o problemă complicată, cum sunt cele situate la nivelul esofagului cervical, stenozele postscleroterapie şi unele dintre cele postcaustice.

Măsurile postdilatare includ post minimum 4 ore, monitorizarea TA, a pulsului, temperaturii, a simptomatologiei (disconfort, durere) şi la nevoie radiografie toracică şi esofagogramă cu substanţă hidrosolubilă (când se suspicionează perforaţia).

Complicaţiile dilatărilor esofagiene sunt rare. Obişnuit, după orice dilatare bolnavii acuză jenă la nivelul gâtului.

Perforaţia este cea mai severă complicaţie, asociată cu o mortalitate de 6-25% (5,6). În general, se produce la nivelul esofagului imediat învecinat stenozei, fie deasupra, fie dedesubt, şi apare mai frecvent în cazul stenozelor postcaustice, mai des asociată cu folosirea metodei cu balonaş. Diagnosticul perforaţiei este în general facil, trebuind să fie suspicionat în caz de dureri toracice sau abdominale intense la deglutiţie, crepitaţii la nivelul gâtului, tahicardie, febră. *De reţinut: nici un disconfort nu trebuie neglijat.* Radiografia toracică poate releva un aspect de pneumomediastin, infiltrat pulmonar, epanşament pleural sau pneumotorax. Tranzitul baritat efectuat cu substanţa de contrast hidrosolubilă evidenţiază perforaţia. Prognosticul unei perforaţii este în funcţie de un diagnostic precoce şi de o atitudine terapeutică imediată; în caz de leziuni minime sau bolnavi debilitaţi se indică atitudinea conservatoare: post, aspiraţie nazogastrică (când este posibilă), analgezie, antibioterapie cu spectru larg, monitorizare clinică şi biochimică; în caz de epanşament pleural, se recomandă puncţie evacuatorie, iar în leziunile extinse cu evoluţie defavorabilă sub tratament medical, chirurgia poate fi salvatoare.

Hemoragia postdilatare în cantitate minimă este obişnuită, cea severă este extrem de rară.

Pneumonia de aspiraţie, bacteriemiile şi infecţiile piemice sunt citate drept complicaţii rare ale dilatării.

Deşi tratamentul de primă intenţie al stenozelor esofagiene benigne este cel conservator, chirurgia îşi are locul ei bine stabilit, în unele situaţii particulare: tineri care au nevoie de dilatări frecvente după 2 ani de la instituirea tratamentului, pacienţi care necesită dilatări extrem de frecvente, esofag cu leziuni foarte severe, stenoze lungi şi sinuoase, ulcer esofagian cronic (7-9).

Dilatarea stenozelor esofagiene benigne reprezintă o tehnică destul de sigură şi relativ simplă, în condiţiile în care se iau toate măsurile de siguranţă: acumularea unei oarecare experienţe anterior încercării primelor dilatări pe cont propriu, utilizarea unei tehnici cu fir ghid şi a supravegherii radiologice, pregătirea echipamentului necesar înainte de procedură şi urmărirea atentă postdilatare.

Bibliografie

1. Rejeb MB, Bouché O, Zeitoun P. Study of 47 consecutive patients with peptic esophageal stricture compared with 3880 cases of reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1992; 37: 733-739.

2. Heller SR, Fellows IW, Ogilvie AL, Atkinson M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and benign oesophageal stricture. BMJ 1982; 285: 167-173.

3. Sand ZA, Grahan DY. Treatment of benign esophageal strictures. Where do we go from here ? Dig. Dis Sci 1994; 39: 2093-101.

4. Pereira-Lima JC, Zamin R., Cassal AP, Marroni CA et al. Endoscopic dilation of benign esophageal stricture: report on 1043 procedure. Am. J Gastroent. 1994; 6: 1496-9.

5. Clouse RE. Complication of endoscopic gastrointestinal dilation techniques. Gastrointest Endosc Clin N Amer 1996; 6: 323-41.

6. Parischa PJ, Fleischer D, Kaloo An. Endoscopic perforations of the upper digestive tract: A review of their pathogenesis, prevention and management. Gastroenterology 1994; 106: 787-802.

7. Boyce HW. What are the best techniques for the endoscopic treatment of benign esophageal strictures ? In: Shapiro HA, Cello JP, eds. *Postgraduate course of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy.* ASGE: New Orleans, 1991: 49-63.

8. Webb WA. Esophageal dilation: Personal experience with current instruments and techniques. Am J Gastroenterol 1988; 83: 471-5.

9. Fregonese D, Di Falco G, Di Toma F. Balloon dilatation of anastomotic stenosis: Long-term results. Endoscopy 1990; 22: 249-53.

ESOFAGITA ACUTĂ POSTCAUSTICĂ

Carol Stanciu

Epidemiologie

Aproximativ 75% dintre cazurile de esofagită postcaustică sunt datorate ingestiei accidentale (în special la copii) sau voluntare (la adult în scopul sinuciderii) a substanţelor caustice puternice: baze (sodă caustică, amoniac, potasiu), acizi (sulfuric, clorhidric, acetic) şi săruri (clorură de mercur).

Substanţele caustice cele mai puternice (alcalinele şi acizii corozivi) se găsesc peste tot, fiind folosite pentru curăţenie în orice familie; se înţelege că cei mai expuşi la ingestia accidentală a acestora sunt copiii, numai în SUA înregistrându-se anual peste 5.000 de cazuri (1).

Patogeneză

Leziunile mucoasei esofagiene depind de natura, concentraţia, cantitatea substanţei caustice ingerate şi de durata expunerii (2). Dintre cele două clase importante de substanţe caustice, alcalinele (hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu) sunt mai agresive pentru mucoasa esofagiană decât acizii (3) (tabel I).

Alcalinele au o penetraţie tisulară mai mare şi mai rapidă decât acizii (4), determinând necroză de lichefiere, inflamaţie severă şi saponificarea straturilor peretelui esofagian (5), cu instalarea trombozei vasculare şi colonizare bacteriană. Acizii produc necroză de coagulare, care formează o escară şi limitează într-o oarecare măsură penetraţia lor în straturile profunde; un efect protectiv îl are şi pH-ul esofagian alcalin, care neutralizează parţial acidul ingerat. La bolnavii cu clearance esofagian întârziat, leziunile induse de acizi sunt mai importante, durata de contact dintre substanţa caustică şi mucoasa esofagiană fiind mai mare.

Forma fizică de prezentare a substanţei caustice ingerate are un rol important în determinarea extinderii şi localizării leziunilor. Astfel, causticele sub formă de cristale sunt mai dificil de înghiţit, aderă de mucoasa orofaringiană, producând leziuni severe la acest nivel şi în treimea superioară a esofagului; tabletele care conţin caustice determină leziuni severe gastrice, fără să lezeze orofaringele şi esofagul (6). În contrast, causticele sub formă lichidă sunt uşor înghiţite, traversează

Tabelul I

Caracteristici patogenice şi morfopatologice ale ingestiei de caustice

Alcaline	Acizi
Necroză de lichefiere	Necroză de coagulare
Penetraţie în peretele esofagian nelimitată	Penetraţie limitată
Leziuni esofagiene mai intense decât cele gastrice	Leziuni gastrice obişnuit mai severe decât cele esofagiene
Incidenţă ridicată a stenozelor esofagiene	Incidenţă ridicată a stenozelor antro-pilorice

esofagul pe întreaga sa lungime și determină leziuni severe pe întreaga lungime a organului (7).

În sfârșit, unele stări patologice preexistente ingestiei de caustic pot contribui la intensificarea leziunilor prin creșterea duratei de contact a substanței corozive cu mucoasa esofagiană, așa cum se întâmplă în refluxul gastroesofagian și în stenoza pilorică.

Morfopatologie

Modificările morfopatologice evoluează în trei stadii:

Stadiul de necroză acută durează 1-4 zile după ingestia substanței caustice și se caracterizează prin prezența unor zone de necroză înconjurate de o reacție inflamatorie intensă. Spre sfârșitul primei săptămâni, țesutul necrotic (care apare ca o membrană brun-negricioasă) se îndepărtează, lăsând vizibilă baza ulcerată; în această fază peretele esofagului este cel mai slab și mai vulnerabil la perforație (se va evita efectuarea endoscopiei).

Stadiul de granulație este caracterizat prin apariția unui bogat țesut de granulație și a vaselor de neoformație; reacția reparatorie este deosebit de intensă în săptămâna a doua.

Stadiul de cicatrizare apare către sfârșitul săptămânii a treia, reepitelizarea esofagului fiind de obicei terminată după trei luni de la ingestia substanței caustice; acest stadiu este deosebit de important, deoarece acum are loc formarea de stenoze esofagiene. Incidența stenozelor esofagiene postcaustice variază după statistici; în general, stenoza apare la 10%-20% dintre cazurile de ingestie caustică (8).

În ansamblu, după gradul de penetrare a substanțelor caustice în peretele esofagian, leziunile pot fi clasificate (asemănător arsurilor de piele) în superficiale, intermediare și transmurale. Leziunile superficiale interesează doar mucoasa esofagiană și se vindecă fără cicatrice (nu se complică cu stenoze); cele intermediare interesează în plus submucoasa și stratul muscular și se vindecă cu formare de cicatrice (se complică cu stenoze); arsurile transmurale interesează peretele esofagian în totalitate, cu perforație (mediastin, cavitatea peritoneală) și formare de fistule.

Pe lângă leziunile mucoasei esofagiene, există leziuni concomitente ale mucoasei cavității bucale, orofaringelui, stomacului și uneori ale arborelui traheo-bronșic (în caz de inhalație a substanțelor caustice).

Tablou clinic

În cazurile severe, imediat după ingestia causticului, bolnavul prezintă o durere vie, sfâșietoare, cu sediul buco-faringian, retrosternal și epigastric (exagerată prin deglutiția salivei), disfagie permanentă, paloare, salivație abundentă, leziuni ulcero-necrotice ale mucoasei bucale, dispnee accentuată (prin edemul laringelui), febră. Dacă tratamentul nu se aplică de urgență, bolnavul se pierde prin stare de șoc, comă sau septicemie. În cazurile de intoxicație mai ușoară, tabloul clinic este mult mai atenuat.

Examenul obiectiv evidențiază leziunile ulcero-necrotice în cavitatea bucală, hipersalivația și starea de șoc în cazurile severe. De menționat este faptul că gradul arsurilor orofaringiene nu se corelează cu severitatea leziunilor esofagiene (9).

Diagnostic

Diagnosticul intoxicației cu caustice se sprijină în mare parte pe anamneza obținută de la bolnav (sau însoțitori, părinți în cazul copiilor) și examenul obiectiv (prezența leziunilor ulcero-necrotice în cavitatea bucală). Îndată ce starea generală a bolnavului o permite (funcțiile vitale stabile), se începe explorarea pentru precizarea extinderii și severității leziunilor.

Întrucât nu există o corelație între tabloul clinic și gradul leziunilor esofagiene, investigația cea mai exactă pentru aprecierea severității și a topografiei leziunilor este examenul endoscopic, preferat de unii „în urgență" (24-48 de ore de la ingestia causticului) cu avantajul precizării diagnosticului la bolnavii cu anamneză insuficient de clară, iar de alții „tardiv" (1-3 săptămâni) din cauza pericolului perforației esofagului în perioada imediată ingestiei causticului (9-11).

Efectuat chiar în urgență, examenul endoscopic prezintă risc neglijabil de perforație în mâinile unui endoscopist cu experiență care manevrează cu grijă noile endoscoape de calibru redus și știe când să limiteze avansarea endoscopului (în cazurile cu necroze întinse, examinarea se face numai până la locul acestora, fără a le depăși) (12). Intubația endotraheală cu anestezie generală este necesară la bolnavii cu tulburări respiratorii; în rest, sedarea obișnuită intravenoasă este suficientă pentru efectuarea endoscopiei.

Dacă leziunile esofagiene permit avansarea endoscopului, se trece la examinarea stomacului pentru evaluarea extinderii arsurilor la acest nivel.

Contraindicațiile efectuării examenului endoscopic în faza acută a intoxicației caustice sunt perforația, starea de șoc, tulburările respiratorii severe, necroza extinsă și edemul sever la nivelul hipofaringelui. Endoscopia trebuie, de asemenea, evitată între a 5-a și a 14-a zi de la ingestia causticului (stadiul de granulație), când peretele esofagian devine extrem de subțire și riscul de perforație instrumentală este ridicat.

Tabelul II redă clasificarea endoscopică a leziunilor esofagiene postcaustice, utilă atât pentru instituirea tratamentului, cât și pentru a anticipa complicațiile precoce și tardive (8,12). Ariile de necroză apar de culoare brun-închisă. Bolnavii cu grad 0,1 și 2A se vindecă, obișnuit fără sechele, cei cu grad 2B și 3A dezvoltă frecvent stenoze, iar cei cu grad 3B prezintă pericol ridicat de perforație.

Tabelul II

Clasificarea endoscopică a leziunilor produse de ingestia de caustice

Grad	Leziuni
0	Aspect normal (absența oricărei leziuni)
1	Congestie și hiperemie a mucoasei fără ulcerații
2A	Friabilitate, eroziuni, ulcerații superficiale, exsudat membranos albicios
2B	Ulcerație profundă sau circumferențială
3A	Arii mici de necroză
3B	Necroză extensivă

Examenul radiologic baritat nu este necesar în faza acută a ingestiei caustice; dacă totuși este efectuat, se evidențiază un esofag aton, dilatat, cu ulcerații ale mucoasei mai mult sau mai puțin extinse. După 4-6 săptămâni de la ingestia causticului, examenul baritat precizează sediul, numărul și diametrul stenozelor care apar radiologic bine centrate și circulare (fig. 1) sau asimetrice.

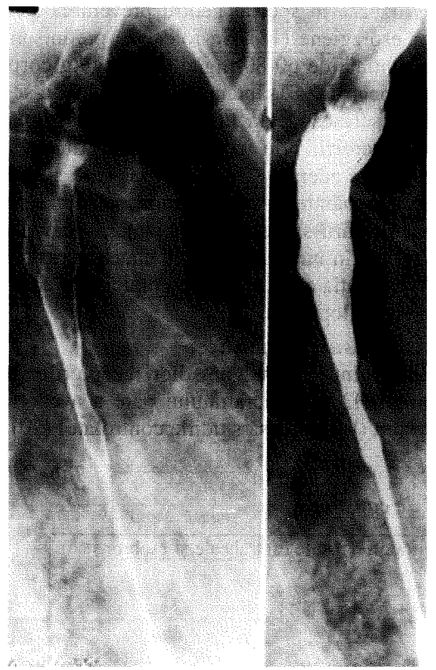


Fig. 1. Stenoză esofagiană postcaustică – aspect radiologic.

Radiografiile toracică și abdominală (eventual și tomografia computerizată) sunt indicate în faza acută pentru a depista semne de perforație esofagiană (prezența aerului în mediastin sau subdiafragmatic în cavitatea abdominală).

Evoluție

Evoluția clinică a bolnavilor este în relație directă cu severitatea leziunilor esofagiene. Astfel, leziunile superficiale se vindecă fără sechele, cele intermediare sunt de obicei urmate de instalarea stenozei, iar arsurile transmurale necesită intervenții chirurgicale și sunt asociate cu o rată ridicată de morbiditate și mortalitate (10,11).

În general însă, simptomatologiei dramatice instalată imediat după ingestia causticului îi succedă în zilele următoare o ameliorare progresivă în care deglutiția nu mai este așa dureroasă, iar durerea retrosternală dispare sau se atenuează mult. Urmează o perioadă de latență de două săptămâni, către sfârșitul săptămânii a treia reapărând disfagia, ceea ce traduce constituirea stenozei.

Complicații

Complicațiile sunt prezentate în tabelul III și în fig. 2.

Dintre ele, deosebit de grave sunt perforațiile în mediastin sau cavitatea peritoneală. Aspirația causticului în căile respiratorii poate determina edem pulmonar acut. Stenozele se dezvoltă în cazurile de leziuni profunde și sunt situate de obicei la nivelul 1/3 medii a esofagului; incidența lor variază, după statistici, de la 10% la 20% dintre cei cu ingestie caustică. Riscul pentru dezvoltarea carcinomului celular scuamos esofagian este de 1.000 de ori mai mare decât în populația generală (8,13); intervalul de latență mediu între agresiunea caustică și diagnosticul cancerului esofagian este de aproximativ 40 de ani (14). Cancerul esofagian se dezvoltă la 2%-5% dintre bolnavii cu intoxicație caustică, sediul de predilecție fiind la nivelul bifurcării traheale; prognosticul său este puțin mai favorabil decât al cancerului obișnuit datorită vârstei mai tinere a bolnavilor, apariției mai precoce a disfagiei pe un esofag deja lezat (ceea ce ușurează diagnosticul) și întârzierii diseminării din cauza țesutului cicatriceal avascular din zona unde se dezvoltă (8,14). Pentru un diagnostic cât mai precoce al cancerului se recomandă supraveghere endoscopică periodică a bolnavilor cu istoric de ingestie caustică.

Prognostic

Toate intoxicațiile acute cu corozive trebuie considerate în modul cel mai serios, atât ca prognostic imediat (mortalitate mare), cât și ca prognostic îndepărtat (instalarea stenozelor cicatriceale esofagiene, posibilitatea dezvoltării cancerului esofagian).

Tratament

Este de preferat ca bolnavul cu intoxicație caustică, ajuns la spital, să fie internat într-un serviciu de terapie intensivă, unde i se asigură o ventilație și reechilibrare hidroelectrolitică corespunzătoare. În prezența unor tulburări respiratorii grave este necesară intubație endotraheală sau traheostomie.

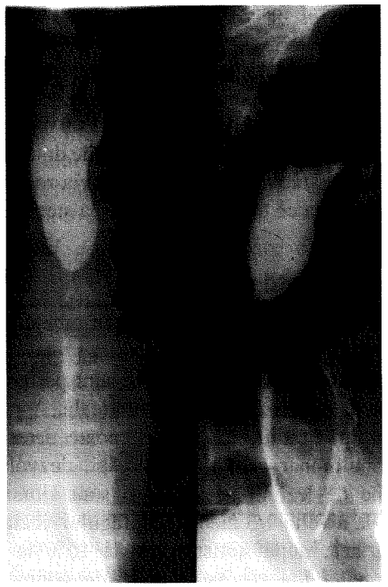


Fig. 2. Stenoză esofagiană postcaustică cu fistulă esobronșică.

Tratamentul medical

Măsuri generale

Timpul scurs de la ingestia causticului până la internare face ca măsurile de inactivare a agentului coroziv prin administrarea unei soluții acide (suc de lămâie, oțet diluat) când intoxicația a fost cu o bază și invers, a unei soluții alcaline (lapte dulce, alcaline) când agentul cauzal a fost un acid, să fie iluzorii și chiar periculoase, deoarece căldura rezultată din reacția de neutralizare poate agrava arsurile (15).

Sunt interzise următoarele manevre practicate în trecut:

- spălătura gastrică (diluția toxicului poate extinde arsurile);
- provocarea de vărsături (expune din nou esofagul la acțiunea materialului caustic, prezintă pericol de aspirație a causticului în căile respiratorii, favorizează perforația) (16);
- instalarea unei sonde gastrice (factor traumatic care poate agrava leziunile esofagiene deja constituite).

Alimentația orală este suprimată și se trece la alimentație parenterală.

Antibioticele cu spectru larg se administrează intravenos pentru prevenirea și combaterea infecției supraadăugate, timp de 7-10 zile (17), dar întrebuințarea lor în toate cazurile este controversată. Indicația mai clară este în cazurile severe, cu arsuri profunde și transmurale, precum și la bolnavii cu corticoterapie (corticoizii cresc riscul infecției) (15).

Corticoterapia – cu beneficiu controversat – se utilizează în special pentru prevenirea stenozelor esofagiene (18). Se folosește prednison în doză inițială de 60-80 mg/zi (1-2 mg/kg corp la copii) pentru 2-3 săptămâni, continuându-se în doze descrescânde în următoarele 6 săptămâni. Corticosteroizii, prin acțiunea lor antiinflamatorie, diminuează edemul și durerea, dar scad sistemul imun de apărare a organismului, existând pericolul mascării sau chiar al potențării dezvoltării perforației în mediastin sau cavitatea peritoneală (19). Indicația clară a corticoterapiei este edemul acut supraglotic.

Alte măsuri terapeutice

Întrebuințarea antagoniștilor receptorilor histaminici H2 și a sucralfatului pare a avea efect favorabil (lipsesc însă studiile controlate) (20).

Tabelul III

Complicațiile ingestiei de caustice

1.	Perforație în mediastin (mediastinită), căile respiratorii (fistule esotraheale și esobronșice) și cavitatea peritoneală (peritonită)
2.	Infecții pulmonare (pneumonie, abces pulmonar)
3.	Edem pulmonar acut
4.	Stenoze esofagiene (cele strânse și netratate duc la caşexie)
5.	Carcinom celular scuamos esofagian
6.	Coagulare intravasculară diseminată

Medicamentele cu potențial de inhibare a sintezei colagenului (penicillamină, E-aminopropionitril, latirogeni, N-acetilcisteină etc) au fost încercate, dar sunt necesare dovezi noi și clare de eficacitate a acestora înainte de a fi recomandate pentru utilizarea lor clinică de rutină (8,21).

Introducerea unei proteze esofagiene în segmentul lezat în scopul prevenirii formării stenozei, sugerată de unii autori (22), nu poate fi recomandată în momentul de față din lipsa unor studii randomizate.

Metodele de dilatație esofagiană încep la 2-4 săptămâni după ingestia causticului (8,23); dilatațiile mai precoce propuse de unii autori (24) prezintă risc crescut de perforație (23).

Tratamentul chirurgical

În cazurile grave, de perforație în mediastin sau în cavitatea peritoneală, se recomandă intervenție chirurgicală de urgență (esofagectomie cu sau fără gastrectomie asociată și jejunostomie pentru alimentație).

O atitudine chirurgicală mai agresivă a fost recomandată și în cazurile de necroză extinsă evidențiată endoscopic, deoarece întârzierea intervenției chirurgicale în asemenea cazuri a fost urmată de o mortalitate deosebit de ridicată.

Restabilirea continuității tractului digestiv se face cu marea curbură gastrică sau prin interpoziția unui segment colonic, unii autori preferând ca esofagul lezat să rămână pe loc, iar alții recomandând rezecția acestuia datorită riscului de malignizare.

Fistulele esotraheale și esobronșice necesită deseori tratament chirurgical. Stenozele multiple și strânse, precum și cele care nu răspund la metodele de dilatare, beneficiază de intervenție chirurgicală (rezecție chirurgicală).

Algoritmul terapeutic și un rezumat al tratamentului (medical și chirurgical) sunt prezentate în figura 3 și tabelul IV.

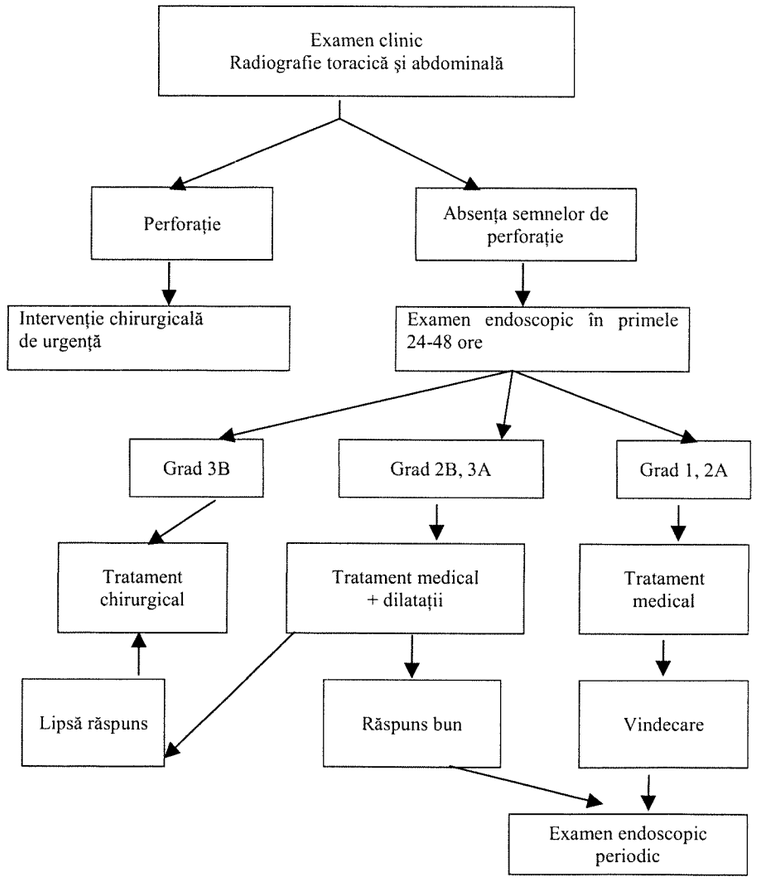


Fig. 3. Algoritm terapeutic în ingestia de substanțe caustice.

Tabelul IV

Tratamentul esofagitei caustice (recomandări)

1. Internarea în secție de terapie intensivă – asigurarea funcției respiratorii (la nevoie intubație endotraheală, traheostomie). – stabilirea unui acces venos pentru stabilizare hemodinamică și nutriție parenterală.
2. Combaterea stării de șoc dacă este prezentă (perfuzii cu soluții macromoleculare, echilibrare hidroelectrolitică etc).
3. Oprirea alimentației orale și începerea celei parenterale.
4. Evitarea încercărilor de neutralizare a causticului prin administrarea de soluții alcaline în intoxicațiile cu acizi și de soluții acide în intoxicațiile cu alcaline.
5. Evitarea administrării de emetizante, a provocării vărsăturilor, a spălăturii gastrice și a instalării unei sonde gastrice.
6. Intervenția chirurgicală de urgență în prezența perforației în mediastin sau în cavitatea peritoneală.
7. Administrarea de blocanți ai receptorilor histaminici H_2 și de sucralfat (suspensie) este indicată, dar beneficiul ei nu este precizat.
8. Corticoterapia are rezultate controversate; poate fi folositoare la bolnavii cu leziuni moderate.
9. Antibioticele cu spectru larg se recomandă în toate cazurile de suprainfecție și în situațiile când s-a început tratamentul cu corticosteroizi.
10. Dilatațiile pentru stenozele esofagiene se încep după 3-4 săptămâni de la ingestia causticului.
11. Stenozele rezistente la dilatare beneficiază de tratament chirurgical.

Bibliografie

1. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpeli DG et al. Hazard to health-Liquid lye. N Engl J Med 1971; 287: 578-583.

2. Kinsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharingeal and digestive passages. Ann Thorac Surg 1976; 21: 74-82.

3. Maull KI, Scher LA, Greenfield LJ. Surgical implications of acid ingestion. Surg Gynecol Obstet 1979; 148: 895-899.

4. Haller JA, Andrews HG, White JJ, Tawer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. J Pediatr Surg 1971;6: 578-582.

5. Ritter FN. Lye burns of the esophagus and their treatments. Adv Otorhinolaryngol 1978; 23: 104-1100.

6. Allen RE, Thoshinsky MJ, Stallone RJ et al. Corrosive injuries of the stomach. Arch Surg 1970; 100: 409-413.

7. Ritter F, Newman MH, Newman DE. A clinical and experimental study of corrosive burns of the stomach. Ann Otol Rhinol Laryngol 1968; 77: 830-841.

8. Battle WM, Codella MS. Caustic Injury to the Upper Gastrointestinal Tract. In: Snape WJ ed. *Consultations in Gastroenterology.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996: 30-35.

9. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: Controversies in management. A review for 214 cases. Laryngoscope 1980; 90: 98-109.

10. Meredith JW, Kon ND, Thompson JN. Management of injuries from liquid lye ingestion. J Trauma 1988; 8: 1173-1181.

11. Sellars SL, Spence RAJ. Chemical burns of the oesophagus. J Laryngol Otol 1987; 101: 1211-1214.

12. Zagar SA, Kochhar R, Metha S. The role of fiber-optic endoscopy in the management of corosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc 1991; 37: 165-169.

13. Csikos M, Horvath O, Petri A, Petri I, Imre I. Late malignant transformation of chronic corrosive oesophageal strictures. Langenbecks Arch Chir 1985; 365: 231-236.

14. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus. Cancer 1980; 45: 2655-85.

15. Moore WR. Caustic ingestions: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Clin Pediatr 1986; 25: 192.

16. Wason S. The emergency management of caustic ingestions. J Emerg Med 1987; 79: 413.

17. Tucker JA, Yarington CT Jr. The treatment of caustic ingestion. Otolaryngol Clin North Am 1979; 12: 343-345.

18. Hill L, Kozarek R, McCallum R, Mercer CD. The esophagus: Medical and surgical management. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 220-224.

19. Ferguson MK, Migliore M, Staszak VM, Little AG. Early evaluation and therapy for caustic esophageal injury. Am J Surg 1989; 157: 116-121.

20. Reddy AN, Budhraja M. Sucralfate therapy for lye-induced esophagitis. Am J Gastroenterol 1987; 83: 71-76.

21. Liu AJ, Richardson MA. Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:477-482.

22. Reyes HM, Lin CY, Schlunk FF, Rlogle RL. Experimental treatment of corrosive esophageal burns. J Pediatr Surg 1974; 9: 317-320.

23. Campbell GS, Burnett HF, Ranson JM, Williams GD. Treatment of corrosive burns of the esophagus. Arch Surg 1977; 112: 495-499-660.

24. Adam JS, Birch HG. Pediatric caustic ingestion. An Otol Rhinol Laryngol 1982; 91: 656.

HERNIA HIATALĂ

Carol Stanciu

Cadru nosologic

Hernia hiatală (HH) este termenul dat protruziei anormale, intermitente sau permanente, a unei porțiuni din stomac prin hiatusul diafragmatic în torace.

Clasificare

Anatomic, se deosebesc trei tipuri de HH (fig. 1):

- tipul I – hernie hiatală prin alunecare sau axială – în care o parte din stomac este angajată prin hiatusul diafragmatic în torace, astfel încât joncțiunea esogastrică este situată deasupra diafragmului;
- tipul II – hernia hiatală prin rostogolire, răsucire sau paraesofagiană – apare când joncțiunea esogastrică este situată normal, dar marea tuberozitate gastrică rulează prin hiatus, lateral de esofag, în torace;
- tipul III – mixt – reprezintă o combinație între primele două tipuri. HH prin alunecare sunt cele mai frecvente (85-90% dintre cazuri) și se însoțesc adesea de reflux gastroesofagian.

Epidemiologie

Incidența reală a HH în populația generală este dificil de determinat, deoarece în cele mai multe cazuri afecțiunea rămâne asimptomatică.

HH este frecvent întâlnită în SUA și Europa de Vest (la examenul radiologic baritat – 10-70%, în funcție de vârstă) și semnificativ mai rară (1-5%) în unele țări din Africa și Asia (1-3).

Etiopatogeneză

În general, se cunoaște puțin despre etiologia HH. Dintre factorii favorizanți ai HH, cei mai importanți sunt:

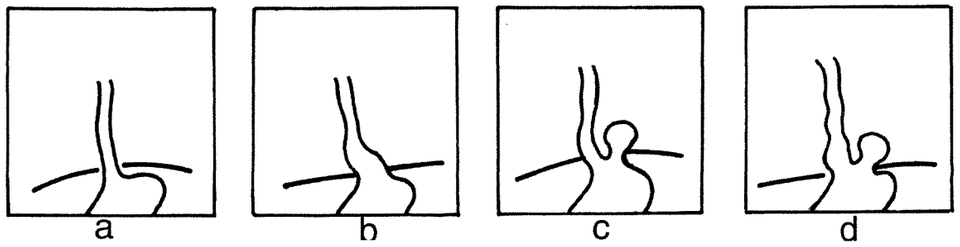


Fig. 1. Clasificarea anatomică a herniei hiatale:
a) aspect normal; b) hernie hiatală prin alunecare;
c) hernie hiatală prin rostogolire (paraesofagiană); d) hernie hiatală mixtă.

- un hiatus diafragmatic mai larg (defect congenital, traumatism diafragmatic, iatrogen);
- slăbirea sistemelor de fixare a segmentului esocardiotuberozitar (vârsta înaintată, intervenții chirurgicale în zona cardiotuberozitară);
- creșterea presiunii intraabdominale.

De obicei, factorul declanșator al hernierii unei porțiuni din stomac prin hiatusul diafragmatic în torace este creșterea presiunii intraabdominale secundară sarcinii, obezității, tumorilor abdominale, ascitei, constipației; cum toate acestea sunt mai frecvente la femei, avem explicația incidenței mai mari a HH la sexul feminin. Unele intervenții chirurgicale pe regiunea esocardiotuberozitară (vagotomie tronculară, cardiomiotomie, rezecție gastrică proximală) și cifoscolioza importantă (produce tulburări ale staticii diafragmului) sunt, de asemenea, incriminate în producerea unei HH.

Deteriorarea structurală a membranei freno-esofagiene pe măsura înaintării în vârstă ar putea explica incidența mai ridicată a HH la persoanele în vârstă.

Cazuri de HH în aceeași familie, în generații succesive, au fost semnalate în câteva publicații, sugerându-se un mod de transmitere autosomal dominant (4-7).

Fiziopatologie

În HH prin alunecare segmentul esofagian intraabdominal dispare, unghiul Hiss devine obtuz, iar acțiunea de sfincter extrinsec a pilierului drept diafragmatic nu se mai exercită; aceste modificări ale factorilor mecanici antireflux contribuie la apariția refluxului gastroesofagian (RGE) și esofagitei de reflux (8,9). Asocierea între HH și RGE a constituit însă un subiect controversat. Esofagita de reflux, în cazurile severe, determină scurtarea esofagului și contribuie în felul acesta la fixarea stomacului în torace. HH acompaniază aproape întotdeauna esofagita peptică severă; în studiile endoscopice, aproximativ 80% dintre bolnavii cu HH prezintă esofagită (10).

Deoarece nu toate cazurile de HH prin alunecare sunt însoțite de RGE, se consideră că în aceste situații scăderea presiunii bazale a SEI reprezintă un element important pentru producerea refluxului.

În mod obișnuit, HH paraesofagiene nu sunt însoțite de RGE, joncțiunea esogastrică fiind situată în poziție normală, dar modificările mucoasei gastrice în punga herniară (gastrită hemoragică, ulcer) sunt mai frecvente decât în HH prin alunecare.

În cazurile când HH este mare și fixă, pot apărea tulburări respiratorii, crize anginoase și tulburări de ritm secundare acțiunii mecanice exercitate de punga herniară asupra plămânului și cordului.

Tablou clinic

Un număr însemnat de HH rămân asimptomatice. Când apar simptomele, ele sunt legate de prezența RGE (pirozis, regurgitații acide) sau a complicațiilor (anemie feriprivă, ulcer în sacul herniar etc.).

HH prin alunecare simptomatică se caracterizează clinic prin simptome caracteristice RGE. La bolnavii cu HH paraesofagiană simptomele de reflux sunt rar întâlnite, în schimb disfagia și balonarea postprandială sunt mai frecvente; o treime dintre ei prezintă hemoragie digestivă superioară secundară ulcerațiilor mucoasei din punga herniară, pneumopatii recurente și semne de obstrucție esofagiană intermitentă.

Examenul obiectiv este de obicei normal.

Explorări paraclinice

Examenul radiologic baritat, efectuat cu bolnavul așezat în poziție Trendelenburg sau procubitus (poziție oblic anterioară dreaptă), în timp ce se execută unele manevre care cresc presiunea intraabdominală și favorizează protruzia gastrică prin hiatusul diafragmatic (Valsalva, Muller, tuse, compresiunea abdomenului), evidențiază HH prin alunecare ca o opacitate rotunjită sau ovalară supradiafragmatică, cu pliuri ale mucoasei de tip gastric, esofagul deschizându-se în vârful acestei pungi, iar HH paraesofagiană ca o imagine rotunjită, situată paramedian, deasupra părții interne a hemidiafragmului stâng, esofagul deschizându-se în stomac sub diafragm (fig. 2).

În cazul HH voluminoase, examenul radiologic al toracelui poate evidenția o imagine aerică sau hidroaerică supradiafragmatică și retrocardiacă.

HH mică poate fi confundată cu ampula epifrenică a esofagului (situată simetric față de esofag, cu prezența pliurilor esofagiene) sau cu un diverticul epifrenic (cardia este nemodificată, pliurile mucoasei esofagiene pătrund în diverticul).

Examenul radioliogic baritat poate evidenția și RGE, esofagită severă, stenoză esofagiană peptică, un ulcer esofagian sau de colet.

Examenul endoscopic este important atât pentru diagnosticul HH, cât și pentru complicațiile sale. În HH prin alunecare, linia Z (normal, corespunde hiatusului diafragmatic) este situată deasupra hiatusului diafragmatic (acesta traducându-se printr-o strâmtare extrinsecă a esofagului la acest nivel), între linia Z și hiatus evidențiindu-se mucoasă gastrică cu pliurile caracteristice.

Pentru diagnosticul endoscopic al HH, în particular al celor paraesofagiene, este deseori folosită manevra de retroflexiune (întoarcerea endoscopului cu vârful în sus).

Manometria esofagiană evidențiază un dublu punct respirator inversat, iar ***pH-metria monitorizată*** atestă prezența RGE asociat, dar nici una dintre metode nu reprezintă explorări de uz curent în diagnosticul HH.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv, sugerat de simptomele de reflux, este ușor confirmat prin examen radiologic și endoscopic.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

Ulcerul gastric și duodenal: simptomatologia de tip ulceros, examenul radiologic și endoscopic rezolvă diagnosticul. HH se asociază cu ulcerul gastric și duodenal în aproximativ 20% dintre cazuri (11).

Litiaza biliară: diagnosticul este ușor de stabilit prin examen ecografic.

Angina pectorală – la o persoană în vârstă și eventual obeză este dificil de diferențiat durerea retrosternală produsă de HH, de durerea anginoasă. Clinic, durerea retrosternală din HH are însă unele particularități: apare obișnuit în decubit dorsal și cedează în ortostatism (durerea coronariană apare după efort și cedează în repaus), iradiază pe partea radială a brațului stâng către eminența tenară (durerea din angină iradiază pe partea cubitală a brațului, antebrațului și ultimelor două degete de la membrul superior stâng). Diagnosticul este stabilit prin investigații suplimentare (electrocardiogramă, coronarografie).

Alte afecțiuni care implică esofagul distal – diverticul epifrenic, cancer esocardiotuberozitar, eventrație diafragmatică – sunt diferențiate prin examen radiologic și endoscopic.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția este îndelungată și variabilă, cu posibilitatea apariției următoarelor complicații:

Încarcerarea și strangularea porțiunii de stomac herniate – complicația cea mai de temut – este excepțională; apare în special la bolnavii cu HH paraesofagiană și se manifestă clinic prin tulburări cardiorespiratorii (dispnee, colaps), vărsături și dureri violente la baza toracelui și în epigastru.

Esofagita peptică și stenoza esofagiană peptică reprezintă complicațiile RGE și apar în special la bolnavii cu HH prin alunecare.

Hemoragia digestivă superioară sub formă de hematemeză și melenă este secundară leziunilor erozive ale mucoasei pungii herniare sau ale

Fig. 2. Hernie hiatală prin alunecare: aspect radiologic.

mucoasei esofagiene, ulcerului esofagian sau de colet; mai frecvent este vorba însă despre pierderi mici, cronice de sânge, care duc la instalarea unei anemii feriprive.

Ulcerul esofagian și ulcerul de colet, ultimul complicând HH voluminoase și fixe, sunt deseori penetrante și răspund greu la tratamentul medical.

Pneumonia recurentă este urmarea aspirației traheo-bronșice a conținutului gastric (în special noaptea în somn).

Provocarea unei ***crize anginoase*** la un bolnav cu angină pectorală (?); s-ar putea ca, în anumite situații, HH, jucând rolul unei spine iritative, să inducă un atac anginos la un bolnav care are cardiopatie ischemică.

Cancerul pungii herniare este o complicație foarte rară.

Prognosticul HH este mai mult în funcție de severitatea RGE și complicațiilor sale decât de prezența herniei.

Tratament

Tratamentul este în funcție de tipul, dimensiunea și tabloul clinic al HH. Astfel, HH prin alunecare asimptomatice nu necesită tratament. Din contră, o HH paraesofagiană voluminoasă, chiar asimptomatică, rămâne grevată de un risc ridicat al unor complicații serioase și are indicații terapeutice.

Tratamentul medical are în vedere reducerea presiunii intraabdominale (îndepărtarea corsetelor, interzicerea ridicării greutăților mari, evitarea aplecării înainte a trunchiului, combaterea constipației) și a greutății corporale la obezi. Se recomandă mese mici și frecvente, cu interzicerea grăsimilor, cafelei, alcoolului și fumatului (toate favorizează RGE). În prezența RGE, tratamentul medicamentos este similar cu cel descris la cap. *Boala de reflux gastroesofagian,* la care se adaugă, în prezența anemiei, cura marțială.

Rezultatele tratamentului medical complet sunt bune, cel puțin jumătate dintre bolnavi devenind asimptomatici (12).

Tratamentul chirurgical este indicat în următoarele situații:

- încarcerarea și strangularea herniei (intervenție de urgență);
- lipsa de răspuns la tratament medical (bine condus cel puțin 6 luni);
- HH paraesofagiană mare și fixă, care predispune la complicații majore;
- ulcerul penetrant la nivelul pungii herniare care nu cedează la tratament medical;
- prezența altor complicații (stenoză esofagiană, pneumonie recurentă, hemoragie digestivă superioară).

Intervenția chirurgicală trebuie să aibă întotdeauna în vedere, pe lângă repararea herniei, crearea unui mecanim antireflux (fundoplicare) (13); alți autori consideră că fundoplicarea nu este necesară (14).

Rezultatele tratamentului chirurgical sunt satisfăcătoare în aproximativ 80% dintre cazuri (12). Mortalitatea este sub 1%, dar recidivele apar în aproximativ 10% dintre cazuri (11). Tehnicile recente laparoscopice prezintă unele avantaje și sunt preferate de mulți chirurgi (15,16).

Bibliografie

1. Boyce GA, Boyce HW. Esophagus: Anatomy and Structural Anomalies. In: Yamada T ed. *Gastroenterology.* Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991: 106-1082.

2. Peters JH, DeMeester TR. Hiatal Hernia. In: Snape WJ ed. *Consultations in Gastroenterology.* Philadephia: W.B. Saunders Company 1996; 211-218.

3. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl 156): 7-13.

4. Carré IJ, Johnston BT, Thomas PS, Morrison PJ. Familial hiatal hernia in a large five generation family confirming true autosomal dominant inheritance. Gut 1999; 45: 649-52.

5. Leung AKC. Familial gastroesophageal reflux and hiatal hernia. Proc R Col Phys Edin 1988; 18: 277-80.

6. Thomas PS, Carré IJ. Findings on barium swallow in younger siblings of children with hiatal hernia (partial thoracic stomach). J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 12: 174-7.

7. Jonhnston BT, Carré IJ, Thomas PS et al. Twenty to forty year follow-up of infantile hiatal hernia. Gut 1995; 36: 809-12.

8. Heine KJ, Dent J, Mittal RK. Anatomical relationship between crural diaphragm and lower oesophageal sphincter: an electrophysiological study. J Gastrointest Motil 1993; 5: 89-85.

9. Mittal RK, Balaban DH. Mechanisms of disease: the esophagogastric junction. N Engl J Med 1997; 336: 924-932.

10. Sontag S, Schnell T, Miller T et al. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. J Clin Gastroenterol 1991; 13: 628-643.

11. Oproiu C. Hernia gastrică transhiatală. În: Gherasim L. *Medicină Internă.* București: Ed. Medicală 1999; 3: 70-78.

12. Stanciu C. Bolile esofagului. În: Negoiță C. *Clinică Medicală.* București: Editura didactică 1995 (II): 9-25.

13. Allen MS, Trastek VG, Deschamps C, Pairolero PC. Intrathoracic stomach. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 253-259.

14. Martin TT, Ferguson MK, Naunheim KS. Management of giant paraesophageal hernia. Diseases of the Esophagus 1997; 10: 47-50.

15. Oddsdottir M, Franco AL, Laycock WS, Waring JP, Hunter JG. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Surg Endosc 1995; 9: 164-168.

16. Kuster GGR, Gilroy S. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias. J Laparoendosc Surg 1993; 3: 331-338.

DIVERTICULII ESOFAGIENI

Carol Stanciu

Cadru nosologic

Diverticulul esofagian reprezintă o dilatație circumscrisă, sacciformă, care interesează toate straturile anatomice ale esofagului (diverticul „adevărat") sau numai mucoasa și submucoasa (diverticul „fals" sau pseudodiverticul).

S-au propus numeroase clasificări ale diverticulilor esofagieni. Astfel, în funcție de momentul constituirii lor, diverticulii pot fi *congenitali și câștigați.* După nivelul la care se dezvoltă, se deosebesc trei tipuri de diverticuli:

- „faringo-esofagieni" – în esofagul cervical;
- „parabronșici"– în esofagul mijlociu;
- „epifrenici"– în esofagul inferior.

După modul în care acționează forța necesară dezvoltării lor, se deosebesc diverticuli *de tracțiune* (aplicarea forței se face din afara peretelui esofagian), *de pulsiune* (aplicarea forței se face dinăuntrul lumenului esofagian) și *micști*, de tracțiune – pulsiune. În sfârșit, dacă interesează numai mucoasa și submucoasa, se vorbește despre diverticul *fals,* iar dacă sunt cuprinse toate straturile peretelui esofagian avem de-a face cu diverticul *adevărat.*

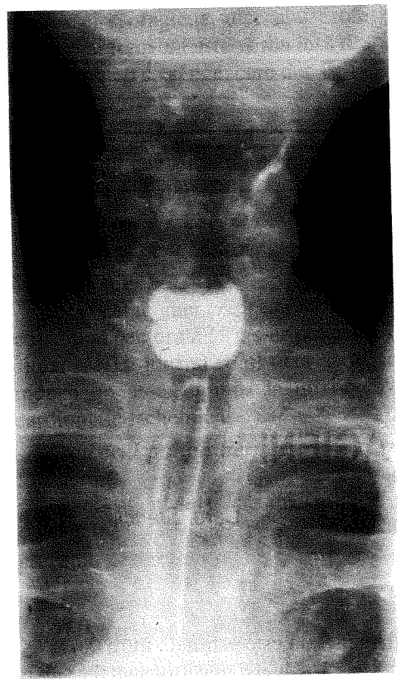
Epidemiologie

Prevalența diverticulilor esofagieni nu este stabilită cu exactitate, multe cazuri fiind asimptomatice și, în consecință, necunoscute; după unele studii, diverticulii esofagieni sunt prezenți la aproximativ 5% dintre persoanele în vârstă examinate radiologic. Prevalența diverticulului Zenker în populația generală este estimată între 0,01% și 0,11% (1,2). Se întâlnesc mai frecvent la vârsta adultă (40-50 de ani), ceea ce ar reprezenta un argument împotriva originii lor congenitale (1,3). Prevalența diverticulilor parabronșici și esofagieni rămâne neprecizată, fiecare dintre cele două localizări reprezentând aproximativ 15% din totalul diverticulilor esofagieni (2).

Etiopatogeneză

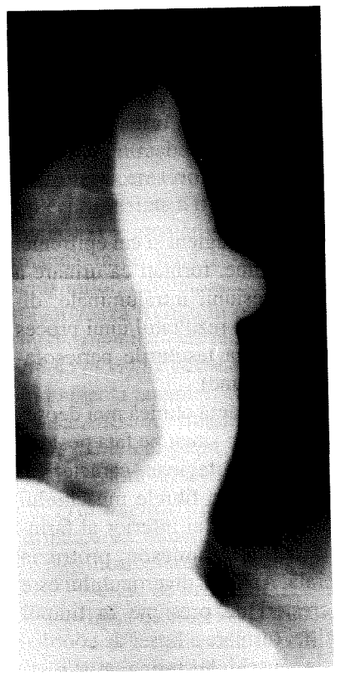
Diverticulii faringo-esofagieni și cei epifrenici sunt diverticuli de pulsiune, formați ca urmare a creșterii anormale a presiunii intraluminale; diverticulii parabronșici sunt rezultatul unui proces inflamator care interesează țesuturile periesofagiene (diverticuli de tracțiune).

Un diverticul de importanță clinică mai deosebită este *diverticulul Zenker,* situat pe fața posterioară a joncțiunii faringo-esofagiene, caracterizat prin protruzia mucoasei între fibrele mușchiului cricoesofagian și constrictorului inferior al faringelui; în varianta Killian-Jamieson protruzia mucoasei este laterală. Apariția diverticulului este consecința unei creșteri de presiune în timpul faringian al deglutiției (urmare a lipsei de coordonare între contracția mușchiului faringian și relaxarea sfincterului esofagian superior), combinată cu o diminuare a rezistenței musculaturii peretelui posterior faringian (1,4); având în vedere tulburarea motorie, s-a propus chiar denumirea de acalazie cricofaringiană (4). La bolnavii cu diverticul Zenker s-a constatat o prevalență ridicată a

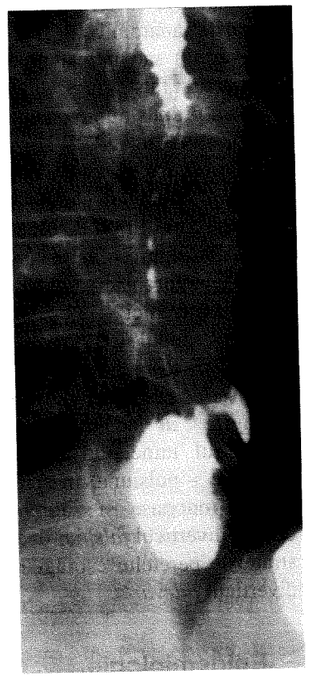


A a

A b



B



C

Fig. 1. Diverticuli esofagieni – aspect radiologic:
A) diverticul Zenker
a) față; b) profil;
B) diverticul esofagian mijlociu;
C) diverticul epifrenic.

bolii de reflux gastroesofagian și a tulburărilor de motilitate esofagiană (5).

Diverticulii parabronșici, situați de obicei la nivelul peretelui lateral stâng sau ventral al esofagului mijlociu, sunt produși prin tracțiunea exercitată asupra peretelui esofagian de către ganglionii mediastinali inflamați; mai recent, s-a sugerat că dezvoltarea acestor diverticuli este consecința tulburărilor de motilitate în care presiunea intraluminală crescută determină hernierea mucoasei la nivelul unde peretele esofagian este slab (6).

Diverticulii epifrenici sunt deseori asociați cu tulburări motorii esofagiene (acalazie viguroasă, spasm difuz esofagian) (6); elementul important în producerea acestor diverticuli este prezența unei zone de presiune mare deasupra joncțiunii esogastrice secundare unei stenoze esofagiene sau nerelaxării sfincterului esofagian inferior.

Tablou clinic

În marea majoritate a cazurilor, diverticulii esofagieni sunt mici și nu produc simptome; apariția simptomelor indică prezența unui diverticul mare sau a unei complicații.

În diverticulul Zenker alimentele înghițite se adună în punga diverticulară care, mărindu-și volumul, comprimă esofagul și produce disfagie. Alt simptom constă în regurgitarea alimentelor stagnate în punga diverticulară; în unele cazuri apar accese nocturne de tuse ca urmare a inhalării bronșice a conținutului diverticular, voce bitonală (compresiunea recurentului) și hipersalivație.

Diverticulii esofagieni mijlocii (parabronșici) au coletul larg și în felul acesta nu rețin alimentele și secrețiile, fiind de obicei asimptomatici.

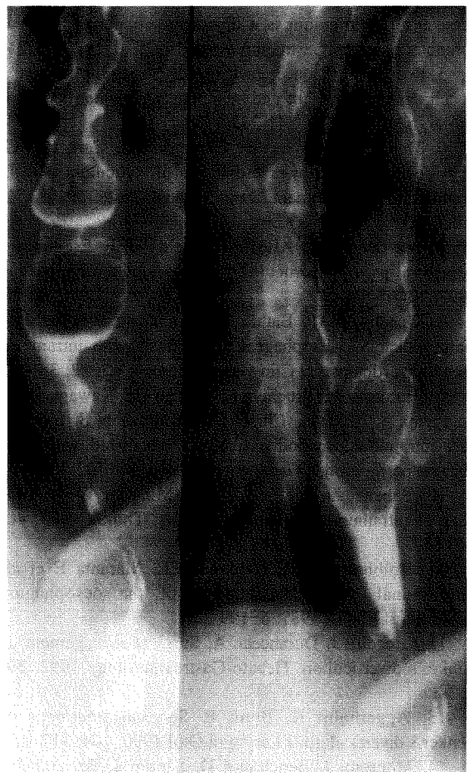


Fig. 2. Pseudodiverticuloza esofagiană – aspect radiologic.

Diverticulii epifrenici voluminoși produc disfagie, dar în majoritatea cazurilor sunt fie asimptomatici (diverticuli de dimensiuni mici), fie evoluează sub masca afecțiunii asociate (hernie hiatală, esofagită peptică); în peste jumătate din cazuri sunt însoțiți de tulburări motorii esofagiene (6).

Diagnostic

Diagnosticul este stabilit radiologic (fig.1): imagine sacciformă care depășește în afară lumenul esofagian de care este legat printr-un colet mai larg sau mai îngust. Endoscopia digestivă superioară furnizează date asupra aspectului mucoasei diverticulare, dar nu este un examen util diagnosticului de diverticul; mai mult, în cazul diverticulului Zenker, metoda este riscantă din cauza posibilității de perforare a peretelui diverticular (2). Manometria esofagiană este indicată numai pentru bolnavii cu indicații de tratament chirurgical, pentru depistarea eventualelor tulburări de motilitate, dar nu aduce date suplimentare pentru diagnosticul de diverticul esofagian.

Forme anatomoclinice particulare

Pseudodiverticuloza esofagiană se caracterizează prin prezența a numeroși diverticuli mici, formați din mucoasă și situați în special în jumătatea superioară a esofagului. Se formează din dilatațiile chistice ale glandelor anexe situate în submucoasă, dar cauzele acestor dilatații rămân încă neelucidate (esofagita peptică ? metaplazia scuamoasă ? vâscozitatea crescută a mucusului glandular ? tulburările de motilitate esofagiană ? tuberculoza esofagiană ?) (7,8). Afecțiunea este rară, până în prezent fiind publicate în literatură aproximativ 220 de cazuri (9). Clinic, simptomul cardinal este disfagia, în special pentru alimentele solide. Diagnosticul este stabilit prin examen radiologic baritat care evidențiază numeroși diverticuli mici, distribuiți segmentar sau difuz (10) (fig. 2). Esofagoscopia, indicată de prezența disfagiei, nu este un examen util pentru diagnostic (11).

Complicații

Complicațiile sunt:
- infecția, perforația și ulcerația pungii diverticulare;
- fistulele (esobronșice) (fig. 3);
- hemoragia digestivă superioară (rarisimă);
- dezvoltarea unui neoplasm în punga diverticulară (excepțional) (1,12).

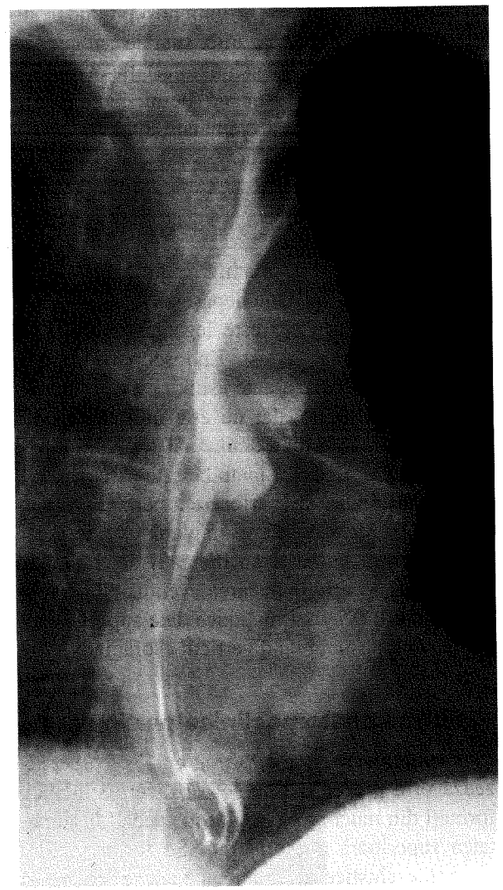


Fig. 3. Diverticul esofagian complicat cu fistulă esobronșică.

Prognostic

Prognosticul este bun în absența complicațiilor.

Tratament

Tratamentul diverticulului Zenker este chirurgical și indicat numai la bolnavii simptomatici sau în prezența complicațiilor. Tehnicile chirurgicale includ miotomia cricofaringiană și diverticulectomia cu sau fără miotomie (12-14). În momentul de față, tehnica preferată este cervicotomia stângă cu diverticulectomie și miotomie extramucoasă (13). În ansamblu, tratamentul chirurgical este urmat de o morbiditate apreciată în jur de 15%, mortalitatea fiind între 1%-5% după diverse statistici (14).

Pentru bolnavii la care riscul chirurgical este major, s-au încercat diferite tehnici endoscopice, ectomia făcându-se prin electrocoagulare, diatermie sau laser (15-18). Tratamentul endoscopic este eficace și tolerat bine de bolnav, câștigând în ultimii ani o mare popularitate, iar rezultatele funcționale sunt similare tratamentului chirurgical, dar morbiditatea și mortalitatea sunt semnificativ mai reduse (15,16).

Diverticulii esofagieni mijlocii nu necesită, în general, nici o formă de tratament.

În cazul diverticulilor epifrenici, tratamentul chirurgical va fi dictat de amploarea manifestărilor clinice (19). În prezența tulburărilor motorii esofagiene, se indică prokinetice (cisaprid, metoclopramidă).

Bibliografie

1. Watemberg S, Landau O, Avrahami R. Zenker's diverticulum: reappraisal. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1494-1498.

2. Tobin RW. Rings, Webs and Diverticula. In: Brand LJ ed. *Clinical practice of gastroenterology.* Philadelphia: Churchill Livingstone 1999: 75-82.

3. Ellis FH. Pharyngoesophageal (Zenker's) diverticulum. Adv Surg 1995; 28: 171-189.

4. Cook IJ, Gabb M, Panagopoulos V et al. Pharyngeal (Zenker's) diverticulum is a disorder of upper esophageal sphincter opening. Gastroenterology 1992; 103: 1229-1235.

5. Resouly A, Braat J, Jackson A, Evans H. Pharyngeal pouch: link with reflux and oesophageal dysmotility. Clin Otolaryngol 1994; 19: 241-242.

6. Debas HT, Payne SP, Cameron AJ, Carlson HC. Physiopathology of lower esophageal diverticulum and its implications for treatment. Surg Gynecol Obstet 1980; 151: 593-600.

7. van der Putten ABMM, Loffeld RJLF. Esophageal intramural pseudodiverticulosis. Diseases of the Esophagus 1997; 10: 61-63.

8. Upadhyay AP, Bathia RS, Anbarasu PS, Rathi P, Nanivadekar SA. Esophageal tuberculosis with intramural pseudodiverticulosis. J Clin Gastroenterol 1995; 22: 38-40.

9. Murakami M, Tsuchiya K, Ickikawa H, Kawaguchi K, Sugiyama A, Ishida K, Chisuwa H, Kawasachi S. Esophageal intramural pseudodiverticulosis associated with esophageal perforation. J Gastroenterol 2000; 35: 702-705.

10. Sabanathan S, Salama FD, Morgam WE. Oesophageal intramural pseudodiverticulosis. Thorax 1985; 40: 849-857.

11. Brühlmann WF, Zollikofer CL, Maranta E et al. Intraluminal pseudodiverticulosis of the oesophagus. Gastrointest Radiol 1981; 6: 199-208.

12. Gregoire J, Duranceau A. Surgical management of Zenker's diverticulum. Hepato-Gastroenterology 1992; 39: 132-8.

13. Aggerholm K, Illum P. Surgical treatment of Zenker's diverticulum. J Laryngol Otol 1990; 104: 312-4.

14. Mouroux J, Benchimol D, Santini J, Bernard JL, Bereder JM, Abdou-Ada M et al. Diverticules pharyngo-esophagie: résultats d'une série de quarante et une diverticulectomies. Ann Chir 1991; 45: 391-5.

15. Ishioka S, Sakai P, Maluf Filho F, Melo JM. Endoscopic incision of Zenker's diverticula. Endoscopy 1995; 27: 433-437.

16. Flamenbaum M, Becaud P, Genes J, Cassan P. Traitement endoscopique du diverticule de Zenker associé au laser CO2. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21: 950-954.

17. Mulder CJJ, den Hartog G, Robijn RJ, Theis JE. Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: a new approach. Endoscopy 1995; 27: 438-442.

18. Engel JJ, Panje WR. Endoscopic laser Zenker's diverticulotomy. Gastrointest Endosc 1995; 42: 368-369.

19. Benacci JC, Deschamps C, Trastek VF et al. Epiphrenic diverticulum: results of surgical treatment. Ann Thoracic Surg 1993; 55: 1109-1114.

INFECȚIILE ESOFAGIENE

Carol Stanciu

Infecții fungice

Moniliaza esofagiană

Etiopatogeneză

Elementul determinant este infecția cu *Monilia (Candida) albicans* (un fung prezent în flora normală a orofaringelui și tractului gastrointestinal inferior). Apare mai frecvent la persoanele în vârstă, în special după bolile debilitante (cancer, diabet zaharat, leucemie etc.), antibioterapie cu spectru larg, droguri citotoxice, steroizi și radioterapie (1). *Candida albicans* devine patogenă numai în condițiile în care imunitatea individului devine incompetentă, esofagita secundară acestui fungus fiind cea mai frecventă infecție esofagiană la bolnavii cu SIDA (2,3).

Tablou clinic

Simptomul clinic dominant este disfagia; majoritatea bolnavilor prezintă și durere retrosternală, iar aproximativ jumătate dintre bolnavi au manifestări tipice de candidoză orofaringiană (4).

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin examen radiologic baritat, care evidențiază defecte de umplere multiple ce dau un aspect nodular al mucoasei esofagiene (uneori similar celui dat de varicele esofagiene) (fig. 1) și esofagoscopie unde, în funcție de stadiul infecției (acut sau cronic), elementele caracteristice sunt plăcile mici, albicioase, confluente sau nu, situate de obicei pe toată lungimea esofagului, însoțite în general de hiperemia și edemul mucoasei, iar uneori chiar de ulcere și numai ocazional de stenoză esofagiană. În funcție de severitatea leziunilor, s-a propus chiar o clasificare endoscopică a moniliazei esofagiene în 4 grade (5), de la prezența a doar câtorva plăci albicioase punctiforme (< 2 mm), neconfluente și neînsoțite de hiperemie, edem și ulcerație (gradul I) la prezența de pseudomembrane, ulcerații și friabilitate crescută a mucoasei, ocazional însoțite de strâmtorarea lumenului esofagian (gradul IV). Pentru diagnostic este necesar examenul histologic al fragmentelor de biopsie și cel bacteriologic din exsudatul recoltat.

Complicații

Complicațiile sunt: stenoza esofagiană, hemoragia digestivă superioară, perforația esofagiană (rarisimă) (1,6).

Tratament

Tratamentul constă în administrarea de nystatin 250.000-400.000 u.i./zi, 10-14 zile; în lipsa răspunsului favorabil la nystatin, se poate recurge la ketoconazol (200-400 mg/zi, 1-2 săptămâni) sau clotrimazol (10 mg x 4/zi), ambele medicamente putând produce însă disfuncție hepatică (7). În cazurile severe, se recurge la Amfotericina B (5-10 mg/zi), flucytosină (50-150 mg/kg corp/zi) sau diflucan (50-100 mg/zi), durata tratamentului fiind în funcție de răspunsul clinic și micologic (4,8,9).

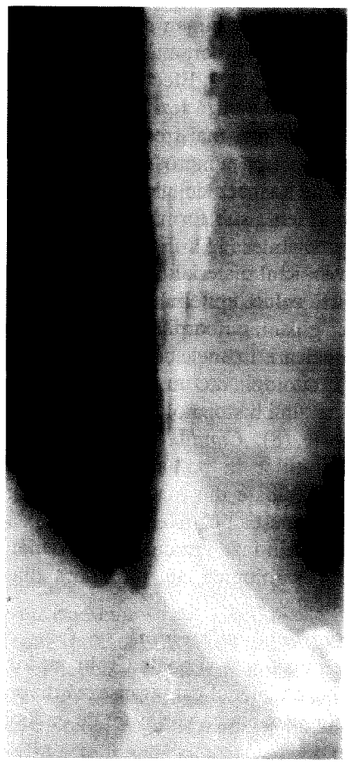


Fig. 1. Aspect radiologic în moniliaza esofagiană.

Aspergiloza, histoplasmoza, blastomicoza

Epidemiologie

Implicarea esofagului în infecțiile cu diverse specii de *Aspergillus* (*A. fumigatus, A. flavus*), *Histoplasma* (*H. capsulatum*) și *Blastomyces* (*B. dermatitides*) este extrem de rară, secundară localizării primitive pulmonare și mediastinale; cazuri de infecție mixtă *Candida-Aspergillus* au fost raportate la pacienții cu boli maligne avansate (10,11).

Tablou clinic

Simptomul dominant în aspergiloza esofagiană este odinofagia, la care se adaugă disfagia și pierderea în greutate. La bolnavii cu histoplasmoză și blastomicoză esofagiană predomină disfagia pentru alimentele solide.

Oricare dintre cele trei infecții fungice se poate complica cu fistulă esotraheală, cu manifestările clinice caracteristice (12).

Diagnostic

Aspergiloza esofagiană trebuie suspectată la pacienții cu moniliază esofagiană care nu răspund la terapia antifungică de primă linie; diagnosticul este confirmat prin examenul citologic și histopatologic al materialului recoltat endoscopic (citologie abrazivă, biopsie). Cultura fragmentelor de biopsie pe medii fungice este importantă pentru afirmarea diagnosticului.

Histoplasmoza trebuie avută în vedere la bolnavii cu manifestări extraesofagiene (afectare pulmonară, adenopatii hilare) la care s-a instalat disfagia pentru alimentele solide (13). Nici examenul radiologic baritat (evidențiază doar o compresiune a esofagului), nici endoscopia (cu citologie și biopsie) nu aduc elemente decisive pentru diagnostic (epiteliul esofagian nu este invadat de *Histoplasma capsulatum*). Confirmarea definitivă a diagnosticului necesită obținerea de țesut bioptic prin bronhoscopie sau mediastinoscopie.

Blastomicoza esofagiană se suspectează la bolnavii cu leziuni cutanate și disfagie pentru solide, diagnosticul fiind confirmat prin cultura fungică a materialului infectat.

Tratament

Deoarece *Aspergilus* este rezistent la ketoconazol și fluconazol, tratamentul aspergilozei esofagiene se face cu amfotericină B (14); histoplasmoza și blastomicoza esofagiană beneficiază de tratament cu ketoconazol.

Infecții virale

Esofagita herpetică

Virusul herpetic este cel mai frecvent agent viral care afectează esofagul, esofagita cu herpes simplex tip 1 ocupând, ca frecvență între infecțiile esofagiene, locul al doilea după candidoză (8,15).

Epidemiologie. Etiopatogeneză

Prevalența esofagitei herpetice nu este cunoscută, întrucât numeroase cazuri rămân asimptomatice;

statisticile necroptice prezintă cifre care variază între 1,4% și 25% dintre cazuri (16).

În majoritatea cazurilor, virusul herpes simplex tip 1 afectează pacienții cu imunitate compromisă secundar altor boli (SIDA, neoplazii diverse, limfoame maligne etc.), care necesită tratament chimioterapic sau iradiere (17); infecția poate apărea însă și la persoanele imunocompetente care nu prezintă factori de risc aparenți (18).

Morfopatologie

De obicei, virusul herpetic afectează treimea distală a esofagului (8); surprinsă la început, infecția se prezintă sub forma unui buchet de vezicule de mici dimensiuni care, în evoluție, cresc în diametru și se sparg, lăsând locul unor ulcerații mici și superficiale (nu interesează musculara); apoi acestea se unesc și formează ulcere întinse cu fundul curat sau acoperit de un exsudat albgălbui și margini proeminente; la persoanele imunoincompetente, ulcerațiile sunt deseori suprainfectate cu bacterii și fungi *(candida)* (19). Mucoasa cuprinsă între leziuni are aspect normal.

Microscopic, în nucleul celulelor epiteliale de la marginea ulcerațiilor sunt prezente incluzii granulare eozinofilice care fuzionează, formând corpii eozinofili *Cowdry tip A;* corpii eozinofili ajung să ocupe până la jumătate din nucleu și sunt înconjurați de un halou, iar unele celule sunt multinucleate și de mari dimensiuni.

Microscopia electronică poate evidenția virionii încapsulați.

Tablou clinic

Debutul este brusc, cu odinofagie severă, care rămâne simptomul dominant al bolii; secundar odinofagiei, bolnavul refuză alimentația și scade ponderal.

Afecțiunea este uneori precedată sau concomitentă cu o infecție virală respiratorie și cu herpes labial (15,20).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv, suspectat la instalarea odinofagiei (mai ales la bolnavii cu factori predispozanți) și în asociere cu localizarea herpesului în altă parte, este precizat prin examen radiologic și esofagoscopie.

Examenul radiologic baritat (dublu contrast) evidențiază la nivelul esofagului distal și mijlociu ulcerații mici și superficiale sau extinse și mai profunde, în funcție de stadiul evolutiv al bolii; în cazurile de esofagită severă, aspectul radiologic este asemănător celui întâlnit în boala Crohn („pietre de pavaj") sau în moniliaza esofagiană (21).

Esofagoscopia – cu prelevare de endobiopsii și material pentru examen citologic – reprezintă metoda cea mai importantă pentru diagnosticul de esofagită herpetică. Efectuată la debutul bolii, endoscopia evidențiază leziunile veziculare, care sunt trecătoare; cel mai frecvent însă se observă ulcerațiile mici și numeroase, cu margini gălbui proeminente (aspect de ulcer „vulcanic"), care pot fi confluente sub formă de ulcere de dimensiuni apreciabile (15). Examenul citologic și histopatologic al materialului recoltat endoscopic evidențiază celule epiteliale multinucleate, unele de aspect gigant, cu corpi eozinofili *(Cowdry tip A)* intranucleari. În unele centre, cu citologi experimentați, citologia are un aport diagnostic superior examenului histopatologic al fragmentelor de endobiopsie (8). *Candida* colonizează frecvent baza ulcerațiilor la bolnavii infectați cu HIV. Culturile efectuate din materialul recoltat endoscopic sunt adesea pozitive, cu condiția ca acesta să fie obținut în faza veziculară a infecției (22).

Testele serologice au un aport diagnostic nesemnificativ.

Diagnosticul diferențial se face cu alte esofagite infecțioase și boala Crohn cu localizare esofagiană, examenul care tranșează diagnosticul fiind esofagoscopia cu prelevare de endobiopsii.

Evoluție. Complicații

Evoluția este scurtă, spre vindecare, în 1-2 săptămâni la persoanele imunocompetente; în formele severe, la bolnavii cu sistem imun compromis (SIDA etc.), evoluția este grevată de complicații diverse, cum ar fi hemoragia digestivă superioară (23), perforația esofagului, fistulele esotraheale (24,25) și diseminarea sistemică a infecției.

Prognostic

Prognosticul este excelent la persoanele fără factori favorizanți (imunocompetente) și sumbru, grevat de posibilitatea apariției unor complicații grave (hemoragie, perforație etc.), la bolnavii imunoincompetenți.

Tratament

Acyclovir pe cale orală este frecvent recomandat la persoanele imunocompetente, în scopul de a scurta evoluția bolii, dar utilizarea sa de rutină trebuie evitată (26). La bolnavii imunoincompetenți se recomandă acyclovir intravenos în doză de 5 mg/kg corp/zi (250 mg/m2 suprafață corporală), la 8 ore interval, timp de 7-10 zile (27). Dintre efectele secundare ale preparatului, se menționează greața, vărsăturile, flebita (la locul perfuziei), rashul cutanat, encefalopatia și rezistența la medicament (15, 28).

Dacă există rezistență la acyclovir, se indică tratament cu foscarnet în doză de 60 mg/kg corp în perfuzie intravenoasă lentă la 8 ore, timp de 14-21 zile, dar costul ridicat și efectele secundare (hipocalcemie, tulburări neurologice, insuficiență renală etc.) limitează utilizarea acestui preparat (29). La acești bolnavi cu rezistență la acyclovir s-a încercat și vidarabina (un analog de purină) care inhibă preferențial polimerazele virusului herpetic, dar numărul cazurilor tratate este prea mic și efectele secundare (tulburări nervoase, inhibiție medulară) prea serioase pentru a recomanda acest preparat (30).

Esofagita cu virus citomegalic

Epidemiologie

Prevalența esofagitei cu virus citomegalic (VCM) nu este cunoscută, afecțiunea fiind doar sporadic menționată în studiile necroptice înainte ca SIDA să devină o boală endemică. La bolnavii cu SIDA și în alte stări de imunodeficiență (de exemplu, bolnavii cu transplant de organe), infecția cu VCM este frecventă, dar esofagul este mai rar implicat decât alte organe (31). Spre deosebire de esofagita cu herpes simplex tip 1, esofagita cu VCM nu a fost semnalată la persoanele imunocompetente.

Morfopatologie

Macroscopic, mucoasa esofagiană prezintă ulcerații multiple, rotunde sau liniare, adesea adânci, cu penetrație până la stratul muscular; ulcerațiile pot conflua, îmbrăcând aspectul unui ulcer cu dimensiuni de peste 2 cm (ulcer gigant) (9).

Microscopic, în stratul subepitelial, se evidențiază celule mari, cu incluzii intranucleare, halou perinuclear și, spre deosebire de esofagita herpetică, multiple incluzii citoplasmice.

Tablou clinic

Simptomul dominant este odinofagia (însoțită sau nu de disfagie) care adesea determină sitofobie și, consecutiv, scădere în greutate (32). Întrucât infecția cu VCM este sistemică, afectând și alte organe decât esofagul, tabloul clinic este întregit de o varietate de simptome (febră, grețuri, vărsături, diaree, dureri epigastrice etc.) (33).

Diagnostic

Diagnosticul de esofagită cu VCM suspectat la un bolnav cu SIDA sau alte stări de imunodeficiență care prezintă odinofagie se confirmă prin următoarele investigații:

- examen radiologic baritat în dublu contrast, care evidențiază ulcerații multiple la nivelul esofagului distal sau, într-un stadiu mai avansat, ulcere liniare, longitudinale, adesea cu un diametru de peste 2 cm (ulcere gigante) și îngroșarea pliurilor mucoasei esofagiene (34);
- examen endoscopic, care evidențiază într-o fază incipientă ulcerații multiple, cu diametru între 0,3-0,5 cm, cu margini plate (35), și într-o fază mai avansată ulcere „gigante" situate la nivelul esofagului distal sau în treimea medie a esofagului; deoarece VCM infectează fibroblaștii și celulele endoteliale (niciodată epiteliul scuamos), fragmentele de endobiopsie trebuie recoltate din centrul craterului ulceros (36); fragmentul de biopsie care conține numai epiteliu scuamos nu ajută la diagnostic. Ca aport diagnostic, citologia este inferioară endobiopsiei. Culturile pentru VCM din fragmentele de biopsie confirmă diagnosticul, dar au dezavantajul rezultatelor tardive.

Metodele imunohistologice pot confirma diagnosticul infecției cu VCM (37).

Testele serologice și culturile pentru VCM din sânge și urină nu sunt utile pentru diagnosticul de esofagită cu VCM, deoarece prezența unui rezultat pozitiv nu înseamnă că infecția este localizată la nivelul esofagului.

Complicații

Stenoza esofagiană și, extrem de rar, perforația esofagului sunt complicațiile menționate în evoluția esofagitei cu VCM (38).

Tratament

Două medicamente – Ganciclovir și Foscarnet – folosite în tratamentul esofagitei cu VCM au dat rezultate bune (39,40).

Ganciclovir, un analog de acyclovir, inhibă ADN polimereza herpesvirusurilor umane, inclusiv VCM; se administrează în doză de 5 mg/kg corp, intravenos, la 12 ore, timp de 10-14 zile. La bolnavii cu SIDA se recomandă un tratament de întreținere cu ganciclovir în doză de 5 mg/kg corp/zi, intravenos, 5 zile/săptămână. Dintre efectele secundare, leucopenia și trombocitopenia sunt cele mai importante.

Foscarnet, analog de pirofosfat care inhibă ADN polimereza virală, se administrează intravenos, în doză de 60 mg/kg corp la 8 ore, timp de două săptămâni. La bolnavii cu risc înalt de recurență (SIDA) se indică un tratament de întreținere (60 mg/kg corp/zi, intravenos, timp nedeterminat). Insuficiența renală și tulburările electrolitice (în particular, hipocalcemia) reprezintă efectele secundare cele mai importante ale foscarnetului (9,40).

Infecții bacteriene

Tuberculoza esofagiană

Epidemiologie

Tuberculoza esofagiană este rară, esofagul fiind probabil organul cel mai puțin susceptibil a fi afectat de *Mycobacterium tuberculosis* (41-45). Incidența afectării esofagiene pare să crească însă în ultimii ani, odată cu recrudescența tuberculozei în multe țări, datorată în parte răspândirii endemice a SIDA. La autopsia a aproape 19.000 de persoane cu tuberculoză pulmonară s-au găsit doar 25 de cazuri cu tuberculoză esofagiană, iar într-un alt studiu necroptic incidența tuberculozei esofagiene a fost de numai 0,15% (46). Până în 1995 erau publicate în literatură doar 55 de cazuri de tuberculoză esofagiană primară sau secundară (41). Cazurile recent publicate sunt asociate în cea mai mare parte unei infecții concomitente cu HIV. Esofagita tuberculoasă este de 2-3 ori mai frecventă la bărbați decât la femei (41).

Etiopatogeneză

Agentul cauzal este *M. tuberculosis*, afectarea esofagiană fiind de obicei secundară localizării infecției în alte organe (plămân, intestin, mediastin, os) (47). Infecția tuberculoasă primară a esofagului (fără alte manifestări sistemice ale bolii), extrem de rară, a fost totuși documentată în unele cazuri (48).

Infecția esofagului se poate face pe următoarele căi:

- extindere directă de la organele vecine (plămâni, mediastin, ganglioni, vertebre) (49);
- hematogenă (de la un focar la distanță) (49,50);
- limfatică (infectare retrogradă);
- înghițirea sputei infectate; în acest caz, pentru producere este necesară existența unei leziuni mucoase esofagiene (ulcerație, stenoză, cancer, infecție fungică) care să o facă vulnerabilă la infecția tuberculoasă (46,50);
- descendentă (extinderea unei tuberculoze laringiene).

Mecanismele de protecție ale esofagului împotriva infecției tuberculoase includ epiteliul stratificat al mucoasei și prezența peristaltismului (evită staza și invazia mucoasei de către *M. tuberculosis*).

Infecția cu HIV pare să favorizeze tuberculoza extrapulmonară, inclusiv localizarea esofagiană (51).

Morfopatologie

Infecția tuberculoasă afectează în special 1/3 medie a esofagului, imediat deasupra bifurcării traheei, cu distingerea a trei tipuri morfologice:

- ulcerativ – reprezintă cea mai frecventă formă; ulcerele sunt unice sau multiple, superficiale, cu margini netede și cu o bază purulentă gri, mucoasa adiacentă fiind normală sau prezentând mici ulcerații;
- hipertrofic – implică o reacție fibrotică în peretele esofagian, care produce îngustarea lumenului și obstrucție;
- granular – cel mai rar, care apare după extinderea miliară a infecției primare și constă în granuloame miliare la nivelul mucoasei (49,50,52).

Tablou clinic

Tabloul clinic depinde de tipul morfologic și este variabil ca intensitate, simptomele putând fi grupate în locale, sistemice și cele datorate complicațiilor.

Dintre simptomele locale, disfagia progresivă, la început pentru alimentele solide și în cele din urmă și pentru lichide, este simptomul dominant în forma hipertrofică, iar durerea retrosternală predomină în tipul morfologic ulcerativ (42,53). Simptome de tip sistemic (febră, scădere în greutate, astenie etc.) sunt prezente la majoritatea bolnavilor (49,52,54). În prezența unei fistule esotraheale, expectorația poate conține alimente. Alte simptome, rar întâlnite, sunt odinofagia și durerea epigastrică.

Tuberculoza esofagiană este asimptomatică la un număr redus de bolnavi (55).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este confirmat prin examen radiologic baritat, esofagoscopie cu biopsie și răspuns la tratamentul antituberculos.

Examenul radiologic baritat nu este specific; poate evidenția ulcerul sau stenoza, precum și traiectul fistulos în caz de fistulă esorespiratorie; alte aspecte radiologice nespecifice cuprind tulburări motorii (spasme etc.), leziuni de esofagită și modificări de contur ale esofagului datorate compresiunii date de limfadenopatia mediastinală (56). Radiografia toracelui și tomografia computerizată pot evidenția leziuni de tuberculoză pulmonară și modificări de contur ale mediastinului secundare adenopatiilor mediastinale.

Esofagoscopia cu biopsia leziunii este metoda cea mai importantă de diagnostic, dar granulomul specific și o colorație Zeihl-Neelsen pozitivă sunt dificil de obținut din piesele de biopsie. Endoscopic, leziunea cel mai frecvent observată este ulcerul cu margini neregulate, deseori profund, cu un fund brun; în forma hipertrofică, aspectul este de formațiune pseudotumorală, iar în forma granulară, mucoasa este hiperemică și acoperită de excrescențe gălbui (57).

Intradermoreacția la tuberculină este aproape întotdeauna pozitivă (58).

Culturile din spută și suc gastric sunt pozitive în peste jumătate din cazuri, dar trece timp îndelungat până la aflarea rezultatelor (54).

Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni esofagiene manifestate prin disfagie și durere retrosternală (cancer, boală Crohn, moniliază, esofagită postcaustică, esofagită virală etc.), examenul radiologic și endoscopic rezolvând diagnosticul (59).

Complicații

În cursul evoluției tuberculozei esofagiene pot apărea următoarele complicații:

- fistulă aero-digestivă (51,60), esomediastinală, aorto-esofagiană și, rarisim, esocutanată (44,61);
- hemoragie digestivă superioară (58);
- mediastinită secundară perforației leziunii esofagiene;
- diverticuli de tracțiune;
- stenoza lumenului esofagian.

Prognostic

Grație tratamentului antituberculos, prognosticul este de obicei favorabil (62,63).

Tratament

Tratamentul tuberculozei esofagiene este similar celei pulmonare și se efectuează pe o perioadă de 4-8 săptămâni până la 10 luni (64). Tratamentul standard cu isoniazidă, etambutol, rimfamicină și/sau streptomicină este urmat de un răspuns clinic în 4-10 săptămâni (49,52,54).

La tratamentul antituberculos se adaugă unul simptomatic (anestezice locale etc.) și dilatare endoscopică în formele stenozante.

Sifilisul esofagian

Epidemiologie. Etiologie

Afectarea esofagului în cadrul sifilisului este extrem de rară, până în prezent fiind publicate în literatură mai puțin de 100 de cazuri (65). Agentul etiologic al sifilisului este *Treponema pallidum*, afecțiunea având încă incidență ridicată în unele regiuni geografice.

Morfopatologie

Macroscopic, sifilisul terțiar al esofagului se poate prezenta sub formă de gomă submucoasă (unică sau multiplă), ulcerații sau stenoză.

Microscopic, aspectul clasic este cel al periarteritei sifilitice.

Tablou clinic

Disfagia este simptomul dominant; odinofagia este mai rar prezentă în comparație cu alte infecții esofagiene. În prezența fistulei esotraheale se adaugă simptome de tip respirator.

Diagnostic

Diagnosticul de sifilis esofagian este evocat de instalarea disfagiei la un bolnav cu sifilis terțiar al altui organ. Examenul radiologic baritat poate evidenția o stenoză strânsă la nivelul 1/3 superioare a esofagului. Endoscopic, aspectul esofagului superior este variabil, de la ulcerații difuze la stenoze cicatriceale; endobiopsiile nu ajută la precizarea diagnosticului. Întrucât nici examenul radiologic, nici cel endoscopic nu oferă date concludente, confirmarea diagnosticului se face deseori după răspunsul favorabil la tratament antisifilitic.

Complicații

Complicațiile cele mai obișnuite ale esofagitei luetice sunt stenozele esofagiene și fistulele esotraheale.

Tratament

Tratamentul cu penicilină produce vindecarea esofagitei luetice, inclusiv a fistulelor; stenoza

necesită fie dilatații (diverse metode), fie intervenție chirurgicală (rezecție).

Actinomicoza esofagiană

Etiologie

Actinomicoza esofagiană este produsă de bacteria *Actinomyces israelii*, un saprofit al cavității bucale, și este în majoritatea cazurilor secundară invaziei din focarele mediastinale din vecinătate; numai cu totul excepțional infecția poate fi primar localizată la nivelul esofagului, când bacteriile înghițite cu saliva populează o mucoasă esofagiană în prealabil lezată.

Tablou clinic. Diagnostic

Durerea retrosternală și disfagia sunt simptomele dominante.

Examenul radiologic baritat nu este specific, evidențiind ulcerații ale mucoasei esofagiene și eventual fistule esobronșice.

Esofagoscopia evidențiază ulcerații multiple, cu margini neregulate, acoperite de puroi de culoare galbenă; diagnosticul se confirmă la examenul microscopic al materialului recoltat endoscopic (citologie abrazivă) prin prezența agentului cauzal *Actinomyces israelii*.

Tratament

Penicilina în doze de 10-20 mil UI/zi, timp de 6-8 săptămâni dă rezultate bune, dar pentru rezolvarea fistulelor sau abceselor este deseori necesară intervenția chirurgicală.

Bibliografie

1. Kimura H, Kurachi M, Tsukioka Y, Minami M, Itou M, Fujii H, Nakanishi K. Esophageal stricture secondary to candidiasis without underlying disease. J Gastroenterol 1995; 30: 508-511.

2. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1991; 151: 1567-1572.

3. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS et al. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. Gastroenterology 1996; 110: 1803-1809.

4. Wilcox C M. Esophageal Infections. In: Brandt LJ ed. Clinical *Practice of Gastroenterology.* Philadelphia: Churchill Livingstone 1999: 114-123.

5. Kodsi BK, Wichkremesinghe PC, Kozinn PJ et al. Candida esophagitis: A prospective study of 27 cases. Gastroenterology 1976; 71: 715-719.

6. Agha FP. Candidiasis-induced esophageal strictures. Gastrointest Radiol 1984; 9: 283-286.

7. Maenza JR, Keruly JC, Moore RD et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1996; 173: 219-225.

8. Raufman JP. Esophageal Infections. In: Yamada T ed. *Textbbook of Gastroenterology.* Philadelphia: JB Lippincott Company 1991: 1148-1159.

9. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis and treatment. Gastroenterology 1994; 106: 509-532.

10. Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE et al. A large urban outbreak of histoplasmosis: Clinical features. Ann Intern Med 1981; 94: 331-334.

11. Young RC, Bennett JE, Vogel CL et al. Aspergillosis: The spectrum of the disease in 98 patients. Medicine 1970; 49: 147-149.

12. Obrecht WF, Richter JE, Olympio GA, Gelfand DW. Tracheo-esophageal fistula: A serious complication of infectious esophagitis. Gastroenterology 1984; 87: 1174-1179.

13. Forsmark CE, Wilcox CM, Darragh TM, Cello JP. Disseminated histoplasmosis in AIDS: an unusual case of esophageal involvement and gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 1990; 36: 604-605.

14. Franciss P, Walsh TJ. Approaches to management of fungal infections in cancer patients (Part 2). Oncology 1992; 6: 133-148.

15. Brannan DP, Bozymski ME. Esophageal infections. In: Snape WJ ed. *Consultations in Gastroenterology.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996: 237-243.

16. Nash G, Ross JS. Herpetic esophagitis: A common cause of esophageal ulceration. Hum Pathol 1974; 5: 339-343.

17. Alexander JA et al. Infectious esophagitis following liver and renal transplantation. Dig Dis Sci 1988; 33: 1121-1126.

18. DeGaeta L, Levine MS, Guglielmi GE, Raffensperger EC, Laufer I. Herpes esophagitis in an otherwise healthy patient. AJR 1985; 144: 1295-1298.

19. Brayko DM, Kozarek RA, Sanowski RA et al. Type I herpes simplex esophagitis with concomitant esophageal moniliasis. J Clin Gastroenterol 1982; 4: 351-354.

20. Springer DJ, DaCosta L, Beck IT. A syndrome of acute sery limiting ulcerative esophagitis in young adults probably due to herpes simplex virus. Dig Dis Sci 1979; 24: 535-539.

21. Levine MS, Loevner LA, Scott SH et al. Herpes esophagitis: Sensitivity of double-contrast esophagography. AJR 1988; 151: 57-61.

22. Mc Bane RD, Gross JB. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance and diagnosis in 23 patients. Gastrointest Endosc 1991; 37: 600-603.

23. Rattner HM, Cooper DJ, Zaman MB. Severe bleeding from herpes esophagitis. Am J Gastroenterol 1985; 80: 523-531.

24. Cronstedt JL, Bouchama A, Hainau B, Halim M, Khouqueer F AL Darsounty T. Spontaneous esophageal perforation in herpes simplex esophagitis. Ajm J Gastroenterol 1992; 87: 124-127.

25. Cirilo NW, Lyon DT, Schuller AM. Tracheoesophageal fistula complicating herpes esophagitis in AIDS. Am J Gastroenterol 1993; 88: 587-589.

26. Chusid MJ, Oechler HW, Werlin SL. Herpetic esophagitis in an immunocompetent boy. Wisconsin Med J 1992; 91: 71-72.

27. Kadakia SC, Oliver GA, Peura DA. Acyclovir in endoscopically presumed viral esophagitis. Gastrointest Endosc 1987; 33: 33-39.

28. Eck P, Silver S, Clark E. Acute renal failure and coma after a high dose of acyclovir. N Engl J Med 1991; 325: 1178-1179.

29. Minor JR, Baltz C. Foscarnet sodium. DICP 1991; 25: 41-47.

30. Sherris JC, Plerde JJ. Antimicrobics and chemotherapy of bacterial and viral infections. In: Sherris JC ed. *Medical microbiology.* New York: Elsevier 1990; 13: 197-232.

31. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick DH. Cytomegalovirus esophagitis and gastritis in AIDS. Am J Radiol 1985; 144: 1201.

32. Wilcox C, Diehl D, Cello J. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS: a clinical, endoscopic and pathologic correlation. Ann Intern Med 1990; 113: 589 – 593.

33. Weber JN, Thom W, Barrison I, Unwin R, Forster S, Jeffries DJ, Boylston A, Pinching AJ. Cytomegalovirus colitis and oesophageal ulceration in the context of AIDS: clinical manifestations and preliminary report of treatment with foscarnet. Gut 1987; 28: 482 – 487.

34. Teixidor HS, Honig CL, Norsoph E et al. Cytomegalovirus infection of the alimentary canal: Radiologic finding with pathologic correlation. Radiology 1987; 163: 317-319.

35. Silverstein FE, Tytgat GNJ. Atlas of gastrointestinal endoscopy, 2nd ed. New York: Gover 1991.

36. Theie ND, Rotterdam H, Dietrich D. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: diagnosis by endoscopic biopsy. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1123 – 1126.

37. Goodgame RW, Genta RM, Estrada R, Demmler G, Buffone G. Frequency of positive tests for cytomegalovirus in AIDS patients: endoscopic lessions compared with normal mucosa. Am J Gastroenterol 1993; 88: 338 – 342.

38. Katz P, Fauci AS. Immunosuppressives and immunoadjuvants. In: Samter M, Talmage DW, Frank MM, Austen KF, Claman HN eds. *Immunological diseases,* 4th ed. Boston: Little Brown 1988: 675.

39. Stein DS, Verano AS, Levandowski RA. Successful treatment with ganciclovir of disseminated cytomegalovirus infection after liver transplantation. Am J Gastroenterol 1988; 83: 684-689.

40. Nelson M, Connolly G, Hawkins D, Gazzard B. Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus infection of the esophagus and colon in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1991; 86: 876 – 881.

41. Tassios P, Ladas S, Giannopoulos G, Lariou K, Katsogridakis J, Chalevelakis G. Tuberculous esophagitis. Report of a case and review of modern approaches to diagnosis and treatment. Hepato-Gastroenterol 1995; 4: 185-188.

42. Eng J, Sabanathan S. Tuberculosis of the esophagus. Dig Dis Sci 1991; 36: 536-540.

43. Di Febo G, Calabrese C, Areni A, Savastio G, Grazia M, Miglioli M. Oesophageal tuberculosis mimicking secondary oesophageal involvement of mediastinal neoplasm. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 564-8.

44. Xavier S, Kochhar R, Nagi B, Singh K. Tuberculous Esophagocutaneous Fistula. J Clin Gastroenterol 1996; 23 (2): 118-20.

45. Roggen N, Robert J, Pavlovic A, Armenian B, Spiliopoulos A. Tuberculose de l'oesophage proximal. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21: 626-635.

46. Lockard LB. Esophageal tuberculosis. A critical review. Laryngoscope 1983; 23: 561-584.

47. Al-Karawi M. Dysphagia in patients with mediastinal tuberculous lymphadenitis: three case reports. Saudi Medical Journal 1984; 5: 397-400.

48. Mir-Madjlessi SH, Travassolie H. Primary tuberculosis granulomatous oesophagogastroduodenitis: a report of a case. J Trop Med Hyg 1985; 88: 253-256.

49. Damtew B, Frengley D, Wolinsky E et al. Esophageal tuberculosis: mimicry of gastrointestinal malignancy. Rev Infect Dis 1987; 9: 140-146.

50. Sander U, Rödl W, Lux G et al. Ösophagitis – seltene Manifestation einer floriden Tuberkulose. Prax Klin Pneumol 1983; 37: 487-489.

51. De Silva R, Stoopack PM, Raufman JP. Esophageal fistulas associated with mycobacterial infection in patients at risk for AIDS. Radiology 1990; 175: 449-53.

52. Böhmer R. Ösophagustuberkulose. Leber Magen Darm 1984; 14: 181-184.

53. Rosario M, Raso C, Comer G. Esophageal tuberculosis. Dig Disc Sci 1989; 34: 1281-1284.

54. De Mas R, Lombeck G, Riemann JF. Tuberculosis of the esophagus masquerading as ulcerated tumor. Endoscopy 1986; 18: 153-5.

55. Annamalai A, Shree Kumar S. Tuberculosis of the esophagus. Am J Gastroenterol 1972; 57: 166-8.

56. Williford ME, Thompson WM, Hamilton JD, Postlethwait RW. Esophageal tuberculosis: Findings on barium swallow and computed tomography. Gastrointest Radiol 1983; 8: 119-122.

57. Brullet E, Font B, Rey M, Ferrer A, Nogueras A. Esophageal tuberculosis: Early diagnosis by endoscopy. Endoscopy 1993; 25: 485-489.

58. Newman RM, Fleshner PR, Lajam FE, Kim U. Esophageal tuberculosis: a rare presentation with hematemesis. Am J Gastroenterol 1991; 86: 751-5.

59. Mönig SP, Schmidt R, Wolters U, Krug B. Esophageal tuberculosis: a differential diagnostic challenge. Am J Gastroenterol 1995; 90: 153-4.

60. Lucaya J, Cole S, Badosa J et al. Bronchial perforation and bronchoesophageal fistulas: tuberculous origin in children. Am J Roentgenol 1980; 135: 525-8.

61. Yokoyama I, Ichihashi H, Kawahara K et al. Esophago-pleuro-cutaneous fistula. A case report. Jpn J Surg 1984; 14: 139-42.

62. Gupta MN, Goenka MK, Vcaiphei K, Bhardwaj A, Singh R. Isolated oesophageal tuberculosis: a rare cause of oesophageal stricture. Eur J Surg 1995; 161: 523-5.

63. Turner L, Dupont C, Lesur G, Judet O, Chagnon S, Rouveix E et al. Dysphagie avec fièvre révélant une tuberculose ganglionnaire médiastinale. Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 841-3.

64. Jibah Eng, Sabaratnam S. Tuberculosis of the esophagus. Dig Dis Sci 1991; 36: 536-40.

65. Buligescu L. Esofagul. În: Buligescu L. *Tratat de hepato-gastro-enterologie.* București: Amaltea 1997: 7-74.

CORPI STRĂINI INTRAESOFAGIENI

Carol Stanciu

Epidemiologie

Lista corpilor străini găsiți în esofag în urma înghițirii voite sau accidentale este lungă și variată (monede, ace, cuie, oase de pește și pasăre, nasturi etc). Se întâlnesc mai frecvent la copii (jucării sau componente ale acestora, monede, oase), bătrâni (mâncare insuficient mestecată, proteze dentare) și la psihopați (1-6). Incidența adevărată a corpilor străini intraesofagieni este dificil de estimat; totuși, studii diverse sugerează că aceasta se situează la aproximativ 120/1.000.000 de persoane (1) și că numai în SUA mor anual între 1.500-2.800 de persoane din acest motiv (3).

Esofagul, fiind regiunea cea mai îngustă a tractului digestiv (în plus și cu distensibilitate redusă), reprezintă sediul cel mai frecvent de impactare a corpilor străini, în particular la nivelul celor trei îngustări fiziologice: sfincterul esofagian superior, arcul aortic și sfincterul esofagian inferior (5). La copii, corpii străini se opresc în majoritatea cazurilor la nivelul 1/3 superioare a esofagului, pe când la adulți sunt găsiți de obicei în esofagul distal (5). Oprirea corpilor străini la nivelul esofagului este favorizată și de unele afecțiuni asociate (stenoze esofagiene benigne și maligne, sclerodermie, diafragme și inele esofagiene, diverticuli esofagieni, acalazia cardiei etc.), intervenții chirurgicale anterioare pe esofag și de malformații esofagiene de origine congenitală (3,5).

Tablou clinic

Bolnavii prezintă disfagie, durere retrosternală, hipersialoree și senzație de corp străin intraesofagian. Anamneza este tipică la adult; în general însă, sediul durerii este mai înalt decât locul unde s-a oprit corpul străin (4).

Examenul obiectiv este de obicei normal; în caz de perforație însă apar semnele unui emfizem subcutanat cervical. Un examen ORL complet este indispensabil pentru depistarea corpului străin impactat la nivel faringo-esofagian (4).

Diagnostic

Diagnosticul este relativ ușor, datele esențiale obținându-se din anamneză. Confirmarea diagnosticului se face prin examen radiologic (radiografie toracică de față și profil) care arată corpul străin, dacă acesta este metalic (fig. 1), și prin esofagoscopie. Examenul radiologic baritat este contraindicat din cauza riscului aspirației sau pătrunderii substanței de contrast în mediastin în prezența unei perforații nediagnosticate anterior (4,7).

Evoluție. Complicații. Prognostic

Marea majoritate a corpilor străini intraesofagieni ajunge în cele din urmă în stomac și de aici se elimină cu tranzitul intestinal. Atenție deosebită trebuie acordată corpilor străini ascuțiți, care pot perfora peretele esofagian și determina accidente mediastinale infecțioase (extrem de grave) și fistule esotraheale, esobronșice sau esopleurale (8). Impactul unui corp străin voluminos la nivelul răspântiei căilor aero-digestive poate produce un accident acut de extremă gravitate dacă nu este

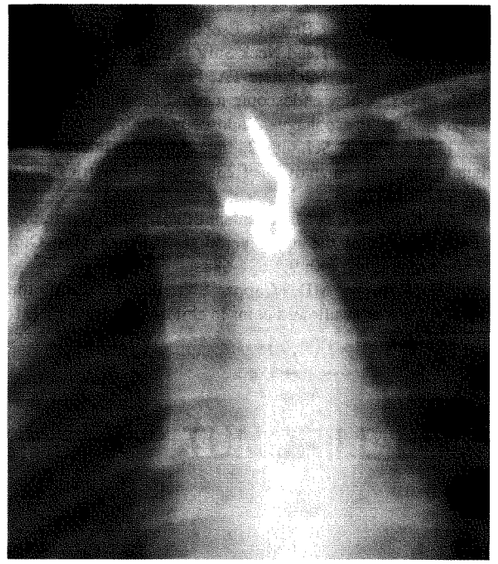


Figura 1. Radiografie toracică: corp străin metalic impactat în esofagul superior.

extras imediat. Stenoza esofagiană benignă reprezintă o complicație tardivă, secundară cicatrizării leziunilor peretelui esofagian induse de un corp străin ascuțit (9). Prognosticul este bun dacă nu apar complicații.

Tratament

Aproximativ 85% dintre corpii străini se elimină spontan cu tranzitul intestinal; restul sunt îndepărtați endoscopic (mai puțin de 1% necesită intervenție chirurgicală) (5,10). Tratamentul endoscopic are în vedere vârsta și starea clinică a pacientului, mărimea și forma corpului străin, sediul anatomic în care s-a oprit corpul străin și experiența endoscopistului. Înlăturarea de urgență a corpului străin pe cale endoscopică este indicată în cazul corpului străin ascuțit (pericol de perforație), al bateriilor încărcate (de ceas etc.) (pericol de perforație) sau în caz de obstrucție completă a lumenului esofagian secundară impactării unui bol alimentar (5,7,10).

Esofagoscopia cu endoscop rigid (necesită anestezie generală) sau flexibil (preferat în majoritatea cazurilor) este o metodă eficace și sigură de îndepărtare a corpilor străini (1, 10-15); pentru prinderea și extragerea acestora se folosesc anse de polipectomie, Dormia basket, sonde speciale de prindere și alte accesorii. Pentru înlăturarea corpilor străini ascuțiți (lame etc.) se recomandă folosirea unui overtube care protejează mucoasa esofagiană în timpul înlăturării și evită aspirația acestuia sau a secrețiilor refluate în esofag; în plus, permite trecerea repetată a endoscopului în prezența mai multor corpi străini.

Obstrucția prin bol alimentar este rezolvată fie prin înlăturarea acestuia în totalitate fie după fragmentarea în bucăți mici (cu unul dintre accesoriile prezentate mai sus) și împingerea acestora în stomac. Enzimele proteolitice (de exemplu papaina) nu trebuie folosite, din cauza riscului de perforație și hiponatremie (10). Glucagonul, în doză de 1 mg intravenos, poate fi încercat, având în vedere acțiunea sa de relaxare a esofagului și în felul acesta posibilitatea pasajului spontan al bolusului (7).

Corpii străini ascuțiți (lame, cuie, proteze dentare metalice, oase de pește și pasăre etc.), ca și cei cu o lungime de peste 8-10 cm, după prinderea lor cu ansă sau basket, se retrag în *overtube* și întregul ansamblu (endoscop, corp străin, *overtube)* se retrage într-o singură mișcare (10,11,14).

Bateriile *(disc* sau *button batteries)* necesită îndepărtare imediată din cauza riscului de perforație esofagiană (13); pentru extragere, Dormia basket este cel mai des utilizată.

Corpii străini neascuțiți (tociți) se extrag cu o sondă sau ansă de polipectomie; dacă sunt mici și „scăpați" în stomac, se elimină de obicei spontan cu tranzitul intestinal în 1-4 zile (15).

Tratamentul endoscopic este contraindicat în prezența perforației esofagiene, hematemezei masive martore a unei leziuni vasculare și a unui corp străin inclavat în peretele esofagian (4). Intervenția chirurgicală (esofagotomia) este indicată numai la bolnavii cu semne de mediastinită și la cei la care nu s-a reușit înlăturarea corpului străin pe cale endoscopică.

Bibliografie

1. Berggreen PJ, Harrison ME, Sanowski RA et al. Techniques and complications of esophageal foreign body extraction in children and adults. Gastrointest Endosc 1993; 39: 626-630.

2. Crysdale W. Esophageal foreign bodies in children: 15 years review of 484 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100: 320-324.

3. Kim CY, Benjamin SB. Esophageal foreign bodies. In: Brandt LJ ed. *Clinical practice of gastroenterology.* Philadelphia: Churchill Livingstone 1999: 82-90.

4. Brossard E, Ollyo JB, Monnier Ph. Les corps étrangers de l'oesophage: prise en charge diagnostique et thérapeutique. Acta endoscopica 1991; 21: 655-664.

5. Nandi P, Ong GB. Foreign body in the esophagus: Review of 2394 cases. Br J Surg 1978; 65: 5-9.

6. Roura J, Morello A, Comas J, Ferran F, Colome M, Traserra J. Esophageal foreign bodies in adults. ORL 1990; 52: 51-56.

7. Guideline for the management of ingested foreign bodies. Gastrointest Endosc 1995; 42: 622- 625.

8. Myer CM III. Potential hazards of esophageal foreign body extraction. Pediatr Radiol 1991; 21: 97-98.

9. Benjamin SB. Esophageal foreign bodies and perforation. In: *Bockus Gastroenterology.* Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE eds. Philadelphia: WB Saunders 1995: 492-502.

10. Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update. Gastrointest Endosc 1995; 41: 39-51.

11. Herranz-Gonzales J, Martinez-Vidal J, Bardin-Saranderesa Vazquez-Barro C. Esophageal foreign bodies in adults. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 105: 649-54.

12. Saeed ZA, Michatete PA, Feiner SD, Woodo KL, Graham DY. A new endoscopic method for managing food impaction in the esophagus. Endoscopy 1990; 22: 226-8.

13. Litovitz T, Schmitz B. Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2382 cases. Pediatrics 1992; 89: 747 – 757.

14. Holinger LD. Management of sharp and penetrating foreign bodies of the upper aerodigestive tract. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99: 684-688.

15. Stringer MD, Capps SN. Rationalizing the management of swallowed coins in children. Br Med J 1991; 302: 1321-2.

TUMORILE ESOFAGIENE BENIGNE

Carol Stanciu

Cadru nosologic

Tumorile benigne ale esofagului sunt rare (20% din totalul tumorilor esofagiene), dintre ele (fibroame, papiloame, adenoame, chisturi, hemangioame, neurofibroame, limfangioame, lipoame) cel mai întâlnit fiind leiomiomul. Incidența lor este dificil de apreciat întrucât, în cea mai mare parte a cazurilor, rămân asimptomatice, fiind descoperite la autopsie (1) sau întâmplător, la examenul endoscopic sau radiologic baritat (efectuate de obicei pentru o afecțiune gastroduodenală).

Tumorile benigne esofagiene se clasifică, după celula de origine, în epiteliale (adenoame, papiloame, chiste), nonepiteliale (leiomioame, fibromioame, neurofibroame, lipoame, hemangioame) și cu origine în țesuturi heterotope (mucoasă gastrică, tiroidă aberantă, țesut pancreatic etc.) (2), iar în raport cu peretele esofagian, în intramurale (sau extramucoase – cele mai frecvente) și intraluminale (3).

Tablou clinic

Cele mai multe tumori esofagiene benigne sunt de mici dimensiuni și rămân asimptomatice pentru o lungă perioadă de timp sau toată viața. Când devin totuși simptomatice, disfagia cu caracter progresiv (în funcție de dimensiunile tumorii) și durerea retrosternală (prin compresiune) sunt singurele manifestări clinice.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este de obicei stabilit pe baza a două explorări: 1) examenul radiologic baritat, care evidențiază un defect de umplere bine circumscris, cu păstrarea continuității pliurilor adiacente; 2) esofagoscopia cu biopsia tumorii.

Diagnosticul diferențial se face cu tumorile maligne esofagiene și cu compresiunea extrinsecă (tumorală sau vasculară) a esofagului.

Complicații

Următoarele complicații pot apărea în evoluția tumorilor esofagiene benigne, cu mențiunea raritătii lor:

- compresiunea traheei sau bronhiilor, producând tuse, cianoză și dispnee;
- stenoza esofagiană;
- ulcerația tumorii;
- hemoragia digestivă superioară.

Tratament

Tratamentul este chirurgical și constă în excizia tumorii fie prin enucleere, fie prin rezecția unui segment din esofag și anastomoză terminoterminală. În prezența unui polip pediculat, se practică polipectomia endoscopică.

Leiomiomul

Epidemiologie

Leiomiomul este cea mai frecventă tumoare benignă esofagiană, reprezentând 60-80% din totalitatea acestora (4). Prevalența reală a

leiomiomului esofagian este dificil de apreciat, peste jumătate din cazuri fiind asimptomatice. Incidența în studiile necroptice variază între 5% și 9% (5,6). Cea mai frecventă localizare a leiomiomului este la nivel gastric (peste 60% dinte cazuri), esofagul fiind sediul cel mai rar al acestei tumori (7). În comparație, cancerul esofagian este de 50 de ori mai frecvent decât leiomiomul (6).

Leiomioamele sunt apanajul vârstei adulte (apar mai ales după vârsta de 30 de ani), dar au fost cazuri raportate și la copii (8); sunt mai frecvente la bărbați decât la femei, cu un raport de 2/1 (6).

Morfopatologie

Leiomioamele se dezvoltă din proliferarea celulelor din stratul muscular circular intern al muscularei propia (2/3 dintre cazuri) și muscularis mucosae și, într-o mică proporție (sub 5%), a celulelor din stratul muscular longitudinal extern. În peste 90% dintre cazuri se dezvoltă intramural. Aproape întotdeauna sunt tumori unice, localizate în peste jumătate de cazuri în treimea inferioară a esofagului. Transformarea malignă a leiomiomului este extrem de rară (mai puțin de 10 cazuri raportate în literatură).

În general sunt tumori mici, cu diametru între 2-4 cm, dar au fost raportate și cazuri în care leiomioamele au atins dimensiuni gigante (9).

Microscopic, leiomiomul este format din celule musculare netede, despărțite de țesut fibros.

Tablou clinic

Peste jumătate din tumori, în momentul descoperirii lor la un examen radiologic baritat sau endoscopic efectuat în alte scopuri, sunt asimptomatice. În rest, când tumoarea depășește 5 cm în diametru, disfagia este simptomul dominant; la aceasta se pot adăuga durere retrosternală (posibil în relație cu o tulburare de motilitate asociată), pirozis și regurgitații acide; hemoragia digestivă superioară este excepțională (secundară exulcerației mucoasei ce acoperă tumoarea).

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin examen radiologic și endoscopic. La examenul radiologic baritat tumoarea se evidențiază sub forma unei imagini lacunare, bine delimitate, cu pliurile mucoasei conservate. Endoscopic, se observă o bombare submucoasă care proemină în lumen fără a-l obstrua, mucoasa care acoperă tumoarea având un aspect normal. Endobiopsia este contraindicată deoarece nu aduce nici un aport diagnostic (mucoasă normală) și, în plus, modificările locale postbiopsie fac dificilă enuclearea tumorii (10).

Ecoendoscopia reprezintă o metodă excelentă pentru diagnostic.

Radiografia toracică și tomografia computerizată sunt indicate pentru precizarea relației tumorii cu structurile mediastinale.

Complicații

Complicațiile sunt extrem de rare. Sunt citate: hemoragia digestivă superioară (în cazurile de ulcerație a mucoasei care acoperă tumoarea), compresiunea traheobronșică (în prezența unor tumori gigante) și degenerescența malignă (teoretic posibilă, practic total neglijabilă).

Tratament

Tratamentul este chirurgical, soluția ideală fiind enuclearea tumorii; în cazurile când leiomiomul atinge dimensiuni considerabile sau când există dubii de diagnostic (suspiciune de malignitate) se recomandă exereza chirurgicală. Recent, enuclearea tumorii a fost posibilă prin metodă chirurgicală minimal invazivă (toracoscopie) (11).

Polipul fibrovascular intraluminal

Polipul fibrovascular este o tumoare benignă esofagiană rară, alcătuită din țesut fibros cu componentă vasculară și cantități variabile de țesut mixoid și adipos. În funcție de predominanța țesutului, s-au folosit termeni diverși (fibrom, fibromixom, fibrolipom, lipom pediculat), dar întrucât nu este vorba despre entități diferite, termenul de polip fibrovascular este cel preferat (12).

Polipii fibrovasculari sunt mai frecvent întâlniți la bărbați decât la femei și înainte de decada a 5-a a vieții.

Majoritatea polipilor fibrovasculari (85% dintre cazuri) sunt localizați la nivelul porțiunii proximale a esofagului, în regiunea cricoidiană. Polipul este de obicei solitar, acoperit de o mucoasă netedă de aspect normal, cu un pedicul lung (în aproximativ 80% dintre cazuri, pedicului are o lungime de peste 7 cm, în unele cazuri depășind 20 cm). Transformarea malignă este extrem de rară (13).

Tabloul clinic este diferit, în funcție de dimensiunile polipului, dar disfagia este simptomul cel mai frecvent. Regurgitarea polipului în cavitatea bucală apare la aproape jumătate dintre bolnavi și reprezintă o cauză potențială de moarte subită prin asfixie; au fost descrise și alte mecanisme prin care polipul fibrovascular intraluminal determină grave tulburări respiratorii (compresiune traheală, regurgitarea polipului în hipofaringe, fistulă esobronșică). Ulcerația polipului poate determina hemoragie digestivă superioară. Alte simptome (pirozis, regurgitații acide, durere retrosternală, scădere în greutate etc.) au fost prezente în cazurile publicate.

Diagnosticul este stabilit radiologic (imagine lacunară mobilă) și endoscopic, deși pot apărea erori la ambele examinări. Astfel, în cazul polipilor cu pedicul lung, care pot prolaba până la cardia, determinând obstrucția parțială a acesteia, aspectul radiologic poate fi al unei acalazii. Endoscopic, polipul poate fi ușor omis datorită localizării sale în esofagul cervical și mucoasei de aspect normal care îl acoperă. Ecoendoscopia aduce date suplimentare pentru diagnostic.

Tratamentul este chirurgical (exereza polipului). Polipectomia endoscopică, efectuată cu succes în unele cazuri, nu poate fi recomandată de rutină din cauza pericolului de sângerare (pedicului are o vascularizație bogată) (13).

Este aproape întotdeauna asimptomatică, doar accidental unii bolnavi au prezentat disfagie.

Diagnosticul se stabilește endoscopic: formațiune cu aspect polipoid, pediculată sau sesilă, de culoare roz sau albă, mobilă la atingerea cu sonda de biopsie, de consistență fermă; examenul histopatologic al fragmentelor de endobiopsie este esențial pentru diferențierea de carcinomul celular scuamos.

Tratamentul este chirurgical sau endoscopic (polipectomie) (18).

Adenomul

Adenomul este o tumoare benignă extrem de rară – mai puțin de 10 cazuri publicate (14) – situată în treimea distală a esofagului, asociată esofagului Barrett. Tumoarea derivă din epiteliul unistratificat glandular, este de mici dimensiuni și de obicei asimptomatică. Diagnosticul se stabilește endoscopic și prin examen histopatologic al fragmentelor de endobiopsie.

Papilomul scuamos

Papilomul scuamos derivă din proliferarea epiteliului scuamos esofagian; este o tumoare rară, descoperită la autopsie (0,01%-0,04%) (14) sau întâmplător, la examenul endoscopic (0,04% din endoscopii) (15). De la descrierea sa inițială de către Adler în 1959 (16), mai puțin de 100 cazuri au fost publicate în literatură.

Etiopatogeneza bolii nu este încă elucidată, infecția cu virusul papiloma uman fiind doar sporadic depistată, chiar în studiile în care s-au folosit metode sensibile de testare, cum este PCR; iritația cronică a mucoasei esofagiene secundară refluxului gastroesofagian a fost implicată ca factor etiopatogenetic principal în majoritatea cazurilor (17), în favoarea acestuia pledând atât modificările histologice de esofagită din vecinătatea tumorii, cât și localizarea de predilecție a acesteia la nivelul esofagului distal.

Papilomul scuamos este de două ori mai frecvent la bărbați decât la femei, incidența maximă fiind întâlnită la vârste cuprinse între 40 și 70 de ani.

Tumoarea este de mici dimensiuni, de obicei sub 0,5 cm (rareori depășește 1 cm), localizată preferențial în porțiunea distală a esofagului.

Tumorile vasculare

Tumorile benigne esofagiene de origine vasculară – hemangiomul și limfangiomul – sunt extrem de rare.

Astfel, hemangiomul reprezintă doar 2% dintre tumorile benigne esofagiene, fiind găsit accidental la autopsie și cu totul întâmplător la examenul endoscopic efectuat pentru diagnosticul altei afecțiuni. Hemangioamele sunt în general de mici dimensiuni și rămân asimptomatice. Cu totul excepțional pot produce disfagie (tumoare de dimensiuni mari) și hemoragie digestivă superioară, uneori sub formă de hematemeză masivă (19). Diagnosticul se precizează endoscopic, hemangiomul apărând sub forma unei formațiuni sesile de culoare roșie sau ca un conglomerat de vase dilatate situate submucos. Pentru tratament, indicat în prezența unei complicații hemoragice, se poate recurge la metode endoscopice (scleroterapie, fotocoagulare laser); intervenția chirurgicală (excizia tumorii) se practică doar în cazul hemangioamelor de mari dimensiuni.

Limfangioamele sunt aproape necunoscute (aproximativ 10 cazuri publicate) și apar la vârste înaintate (după 50 de ani) – ceea ce reprezintă un element împotriva originii lor congenitale. La examenul endoscopic apar ca formațiuni

translucide, de consistență redusă. Tratamentul este în funcție de dimensiunea tumorii: endoscopic pentru limfangioamele mici și chirurgical pentru cele mari (20).

Bibliografie

1. Attah EB, Hajdu SI. Benign and malignant tumors of the esophagus at autopsy. J Thorac Cardiovasc Surg 1968; 55: 394 – 404.

2. Nemir JRP, Wallace HW, Fallahnejad M. Diagnosis and surgical management of benign diseases of the esophagus. Curr Prob Surg 1976; 13: 40-45.

3. Johnston JB, Claggett OT, McDonald JR. Smooth muscle tumors of the esophagus. Thorax 1953; 8: 251-265.

4. Skinner DB. Benign tumors of the esophagus. In: Skinner DB, Belsey RHR eds. *Management of Esophageal Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co 1988; 717-727.

5. Postlethwait RW, Musser AW. Changes in the esophagus in 1000 autopsy specimens. J. Thorac Cardiovasc Surg 1974; 68: 953-956.

6. Seremetis MG, Lyons WS, DeGuzman VC, Peabody JW. Leiomyomata of the esophagus. An analysis of 838 cases. Cancer 1976; 38: 2166-2177

7. Oberhelman HA, Condon JB, Guzauskas AC. Leiomyoma of the gastrointestinal tract. Surg Clin North Amer 1952; 32: 111.

8. Bourque MD, Spigland N, Bensousssan AL, Collin PP, Saguem MH, Brochu P, Blanchard H, Reinberg O. Esophageal Leiomyoma in Children; Two Case Reports and Review of Literature. J Pediatr Surg 1989; 24: 1103-1107.

9. Kramer MD, Gibb SP, Ellis Jr FH. Giant leiomyoma of the esophagus. J Surg Oncol 1986; 166-169.

10. Watson RR, O'Connor TM, Weisel W. Solid benign tumors of the esophagus. Ann ThoracSurg 1967; 4: 80-84.

11. Nguyen NT, Alcocer JJ, Luketich JD. Thoracoscopic Enucleation of an Esophageal Leiomyoma. J Clin Gastroenterol 2000; 31(1): 89-90.

12. Levine MS, Buck JL, Pantongrag-Brown L et al. Fibrovascular polyps of the esophagus: clinical, radiographic and pathologic findings in 16 patients. Am J Roentgenol 1996; 166: 781-7.

13. Burdick JS, Seidel R, Lindberg G, Magee D. Endoscopic Removal of an Esophageal Fibrovascular Polyp. Endoscopy 1999; 31(5): 401-404.

14. Altorki N, Sunagawa M, Migliore M, Skinner DB. Benign esophageal tumors. Diseases of the Esophagus 1991; 1: 15-18.

15. Fernandez-Rodriguez C, Badia-Figuerola N, Ruiz del Arbol L, Fernandez-Seara J, Dominguez F, Aviles-Ruiz J. Squamous papilloma of the esophagus: report of six cases with long-term follow-up in four patients. Am J Gastroenterol 1986; 81: 1059-1062.

16. Quitadamo M, Benson J. Squamous papilloma of the esophagus: a case report and review of the literature. Am J Gastroenterol 1988; 83: 194-201.

17. Lombardi J, Tang D, Myhre O. Squamous cell papilloma of the esophagus: a case report and review of the literature. J Int Surg 1980; 65: 459-461.

18. Politoske EJ. Squamous Papilloma of the Esophagus Associated With the Human Papillomavirus. Gastroenterology 1992; 102: 668-673.

19. Gentry RW, Dockerty MB, Clagett OT. Vascular malformations and vascular tumors of the gastrointestinal tract. International Abstract of Surgery 1949; 88: 281-283.

20. Gerzic Z, Dojcinov S, Dunjic M, Jankovic Z, Simic A, Stojakov D, Sabljak P. Lymphangioma of the esophagus: a case report and review of the literature. Diseases of the Esophagus 1996; 9: 149-152.

TUMORILE ESOFAGIENE MALIGNE

Carol Stanciu

Cadru nosologic

Cancerul esofagian este una dintre bolile neoplazice cu prognosticul cel mai sumbru, datorat atât descoperirii în stadii tardive, cât și malignității sale deosebite, care duce rapid la exitus.

Dacă până în anii '70 carcinomul scuamos reprezenta 95% dintre cancerele esofagului, în prezent jumătate din cazuri sunt adenocarcinoame, rata de creștere a incidenței acestora din urmă fiind de-a dreptul alarmantă și mai ridicată decât a oricărui alt tip de cancer (1,2).

Cancerul esofagian reprezintă 5-7% dintre cancerele digestive. În Europa și SUA, cancerul esofagian este mult mai frecvent la bărbați decât la femei (raport 5/-20/1) (3), în contrast cu o repartiție aproximativ egală la ambele sexe în China și Iran (4). Incidența maximă a bolii este după vârsta de 50 de ani, afecțiunea predominând în mediul rural și în rândul categoriilor sociale mai defavorizate, probabil din cauza dietei sărace în proteine, a consumului crescut de alcool și a răspândirii la acestea a fumatului.

Carcinomul scuamos

Carcinomul scuamos este o tumoare malignă, cu origine în celulele epiteliale ale epiteliului pluristratificat esofagian.

Epidemiologie (tabelul I)

Din motive rămase încă necunoscute, incidența cancerului esofagian diferă mult de la o țară la alta (1-3/100.000 loc. la 50-200/100.000 loc.), fiind maximă în unele regiuni din China (provincia Honan 130/100.000 loc.), Iran (regiunea caspică – 115/100.000 loc.), Africa de Sud (Transkey), Africa de Vest (Ivadan), Kenia (regiunea vestică și centrală), Turkmenistan (51/100.000 loc.), Rhodesia, Porto Rico și minimă în Nigeria (în primele regiuni, incidența este de peste 100 de ori mai mare decât în ultima țară) (5-7).

În Europa există, de asemenea, variații mari; astfel, în Franța (Normandia și Bretagne) cancerul esofagian este de cinci ori mai frecvent decât în Anglia (8,9), incidența cea mai mare din Europa fiind în regiunea franceză Calvados. În SUA, prevalența cancerului esofagian este redusă (3-4/100.000 loc.), deși în ultimul sfert de veac incidența adenocarcinomului a crescut îngrijorător (1,2). Prevalență redusă este și în Japonia.

Interesantă și greu de explicat este și diferența semnificativă a prevalenței cancerului esofagian în diferitele regiuni, chiar învecinate, ale aceleiași țări; astfel, în Iran, prevalența între diferitele regiuni ale țării variază între 7/100.000 loc. și 171/100.000 loc. Există și o variație rasială semnificativă, în SUA carcinomul scuamos fiind tipul predominant la negri (15/100.000 loc. la bărbați și 4/100.000 loc. la femei, comparativ cu 2,9/100.000 loc. la bărbați și 1,1/100.000 loc. la femeile din populația albă); în schimb, adenocarcinomul esofagian este mai frecvent la rasa albă (10).

România se numără printre țările cu prevalență redusă (3,3/100.000 loc.), cu diferențe semnificative între regiuni (Transilvania are prevalența cea mai ridicată) (11).

Tabelul I

Factori epidemiologici şi etiopatogenetici în carcinomul scuamos esofagian

Distribuţia geografică:	– prevalenţa crescută (50-200/100.000 loc.) în unele regiuni din China, Iran, Africa de Sud, Turkmenistan
	– prevalenţa redusă (3-7/100.000 loc.) în SUA, Japonia şi Europa
Sexul:	– mai frecvent la bărbaţi
Vârsta:	– mai frecvent dupa 50 de ani
Rasa:	– mai frecvent la negri (în SUA)
Alcoolul şi fumatul:	– factorii etiologici majori pentru carcinomul scuamos esofagian în SUA şi Europa
Factorii locali:	– acalazia cardiei
	– stenoza postcaustică
	– sindromul Plummer-Vinson
	– cancerul căilor aerodigestive superioare
	– diverticulii esofagieni (?)
	– iradierea pentru cancere de vecinătate (?)
Factorii dietetici:	– carenţa de proteine şi vitamine
	– alimentele contaminate cu alfatoxine
	– rolul protector al fructelor şi legumelor
Factorii ereditari:	– tyloza
Factorii socioeconomici:	– risc crescut la categoriile sociale defavorizate
Factorii de mediu:	– scăderea concentraţiei de molibden, zinc şi cupru din sol
Factorii de risc profesional:	– muncitorii din industria chimică şi minerit
Alţi factori:	– boala celiacă
	– virusul papilomatos uman (?)

Etiologie. Patogeneză

Cauza cancerului esofagian nu este cunoscută. Variaţiile enorme în prevalenţă, mai mari decât cele observate în oricare alt tip de cancer, sugerează rolul important al factorilor etiologici exogeni (3,12) (tabel I).

Fumatul şi consumul exagerat de alcool

Fumatul şi alcoolul reprezintă factori importanţi de risc pentru cancerul esofagian (8,13-15). În Europa occidentală şi America de Nord peste 90% dintre cazurile de carcinom scuamos esofagian sunt imputabile consumului de alcool şi tutun (16). Tutunul negru şi ţigările rulate manual prezintă un risc cancerigen mai mare decât fumatul tutunului galben şi al ţigărilor industriale (12); amestecurile de tutun şi opiu cresc de asemenea riscul (17). Factorul carcinogen ar fi reprezentat de nitrosaminele care rezultă din produsul de combustie a tutunului.

Alcoolul reprezintă un factor etiologic important în ţările vestice (18); astfel, Franţa, ţara cu consumul cel mai ridicat de alcool *per capita* dintre ţările vestice, are în ansamblu şi cea mai mare incidenţă a cancerului esofagian, iar în interiorul ţării afecţiunea este de aproximativ 5 ori mai frecventă în regiunile cunoscute cu consum crescut de alcool (Calvados) decât în cele cu consum rezonabil (Haute-Garonne) (12).

În SUA, incidenţa cea mai ridicată a cancerului esofagian este în statul Connecticut, unde şi consumul de alcool este cel mai mare.

În relaţia alcoolism – cancer esofagian, importanţă are atât cantitatea de etanol consumată, cât şi tipul de băuturi (risc carcinogen mai mare la consumatorii de lichior şi băuturi tari) (19). Mecanismul efectului carcinogen al alcoolului nu este cunoscut; se presupune că toxicul ar antrena modificări inflamatorii şi apariţia unor zone displazice la nivelul mucoasei esofagiene care, în final, evoluează spre cancer; există, de asemenea, alte ipoteze care sugerează că alcoolul ar acţiona prin intermediul acetaldehidei (principalul său metabolit şi un cunoscut carcinogen) şi prin adăugarea altor factori adesea asociaţi alcoolismului (subnutriţie, insuficienţă hepatică care este incapabilă să detoxifice substanţele carcinogene etc.).

Asocierea alcoolului cu tutunul are efect multiplicativ; riscul dezvoltării unui cancer esofagian pentru o persoană care consumă peste 1 litru de vin şi fumează peste 20 ţigări pe zi este de aproximativ 45 de ori mai mare decât în populaţia generală (20).

Pentru ambele toxice există o reducere semnificativă a riscului cancerigen după o perioadă de sevraj de 10 ani şi o dispariţie totală a riscului dacă abstinenţa depăşeşte 15 ani (12,21). Populaţiile cu abstinenţă strictă la cele două toxice (mormonii şi adventiştii de a 7-a zi) prezintă un risc mai redus de dezvoltare a cancerului esofagian decât restul populaţiei (22).

Deşi imensa majoritate a cercetărilor implică alcoolismul şi fumatul ca factori etiologici majori ai carcinomului scuamos esofagian, există şi unele studii care nu au confirmat rolul acestor două toxice în dezvoltarea acestei neoplazii.

Factori locali

Există o serie de afecţiuni esofagiene la care cancerul esofagian apare mai frecvent decât în populaţia generală.

În acalazia cardiei, incidenţa cancerului esofagian este de 5-10% (23), iar durata medie de la debutul simptomelor bolii până la dezvoltarea carcinomului a fost apreciată la aproximativ 20 de ani.

Esofagita peptică şi stenoza esofagiană peptică reprezintă factori de risc; în cazul stenozelor esofagiene postcaustice riscul pentru dezvoltarea carcinomului scuamos esofagian este de 1000 ori mai mare decât în populaţia generală, intervalul de latenţă mediu între ingestia causticului şi diagnosticul cancerului esofagian fiind de aproximativ 40 de ani (24).

Corelaţia herniei hiatale cu cancerul esofagian nu pare semnificativă, cancerul dezvoltat în punga herniară fiind o complicaţie rarisimă.

Diverticulii cricoesofagieni (diverticulul Zenker) se complică extrem de rar cu cancer esofagian (25).

Sindromul Plummer-Vinson (26), iradierea la nivelul toracelui, gâtului şi abdomenului (27) şi scleroza varicelor esofagiene (28) au fost implicate în patogeneza unor cazuri de cancer scuamos esofagian.

Tumorile benigne esofagiene, deşi cu rată mai mică de transformare malignă decât cele localizate la alte segmente ale tractului gastrointestinal, prezintă, cel puţin teoretic, potenţial de transformare malignă.

Asocierea cu alte cancere ale căilor aerodigestive superioare este frecvent semnalată (29) şi bazată pe existenţa aceloraşi factori etiologici, dintre care alcoolismul şi fumatul sunt cei mai importanţi.

Factori dietetici

O serie de factori alimentari, în particular o dietă săracă în proteine şi vitamine (A,B,C,E), au fost incriminaţi în dezvoltarea cancerului esofagian.

Astfel, alimentele contaminate cu aflatoxine sau cele cu conţinut mare de nitrosamine, consumul de porumb alterat, de malţ, excesul de sare şi cel de calciu favorizează carcinogeneza (30). Băuturile fierbinţi (ceai), obişnuite în Japonia, Singapore şi India au fost de asemenea incriminate ca factori etiologici (31).

Rolul protector al fructelor şi legumelor proaspete, în particular al citricelor şi soiei, a fost sugerat de mai multe studii şi s-ar datora conţinutului lor bogat în vitamina C (cu acţiune antioxidantă) şi acţiunii acidului elagic (un compus fenolic prezent în fructe – în special în nuci) care, experimental, inhibă carcinogeneza chimioindusă blocând legătura carcinogenelor cu ADN-ul (32). Extrapolarea rezultatelor experimentale la om este însă dificilă, mai ales că dozele farmacologice utilizate experimental sunt net superioare celor din aportul alimentar obişnuit.

Factori ereditari

Tyloza (keratodermie palmară şi plantară), boală genetică transmisă autosomal dominant, se asociază cu cancerul esofagian, dezvoltarea acestuia având loc la o vârstă mai tânără decât la populaţia generală (33). Nu există însă dovezi care să confirme ipoteza conform căreia carcinomul scuamos esofagian ar fi o boală ereditară.

Factori socioeconomici

În regiunile cu condiţii socioeconomice precare, incidenţa cancerului esofagian este mai mare, foarte probabil şi ca urmare a răspândirii carenţelor proteice, alcoolismului şi tabagismului (3).

Factori de mediu

Scăderea concentraţiei de molibden, zinc şi cupru din sol, precum şi infestarea apei potabile cu petrol (în Arabia Saudită) au fost incriminate ca posibile cauze în geneza carcinomului scuamos esofagian (34).

Factori de risc profesional

Dintre factorii de risc profesional se menţionează derivaţii de petrol, solvenţii folosiţi în curăţătoria chimică şi asbestoza; riscul pare crescut şi pentru muncitorii care lucrează în unităţile de vulcanizare, minerit şi industrii unde se găsesc mari concentraţii de pulberi de arsenic, crom, nichel şi beriliu (35).

Alţi factori

Virusul papilomatos uman (36) şi mai puţin herpes virusul (37), ca şi medicaţia imunosupresivă administrată timp îndelungat (38), au fost sugeraţi ca posibili factori etiologici pentru carcinomul scuamos esofagian, dar datele existente până acum nu permit o concluzie definitivă.

Boala celiacă prezintă un risc de 12 ori mai mare decât la restul populaţiei în dezvoltarea carcinomului scuamos esofagian (39).

În concluzie, factorii implicaţi în etiopatogeneza carcinomului scuamos esofagian au pondere diferită în diferitele regiuni ale globului cu risc crescut pentru această neoplazie:

- în SUA și Europa, alcoolul și fumatul excesiv;
- în China și Asia Centrală factorii socioeconomici (deficiențe vitaminice, obiceiuri alimentare).

Morfopatologie

Macroscopic, se descriu patru tipuri de carcinom scuamos esofagian:

- vegetant (polipoid), cu suprafață neregulată, proemină în lumenul esofagian pe care îl obstruează în mare parte;
- ulcerativ, cu axul mare vertical;
- infiltrativ, cu îngroșarea peretelui esofagian și stenoză circumferențială;
- mixt (ulcero-vegetant), forma cel mai frecvent întâlnită.

Aproape jumătate (47%) dintre tumori sunt localizate în treimea medie, 30% în treimea inferioară și 20% în treimea superioară a esofagului.

Microscopic, este un carcinom epidermoid (epiteliom malpighian spinocelular); formele diferențiate sunt cele mai frecvente, dar nu de puține ori în sânul aceleiași tumori se găsesc zone de diferențiere diferite.

Extensia tumorii se face prin invazie locală, pe cale limfatică (cel mai adesea) și, mai rar, hematogenă; metastazele la distanță pot apărea în orice teritoriu, dar sunt mai frecvente în plămân și ficat. Adenopatiile tumorale apar adesea precoce. Limfaticele se varsă în ganglionii adiacenți; 1/3 superioară a esofagului este drenată în ganglionii cervicali, 1/3 medie în ganglionii paraaortici și paratraheali, iar 1/3 inferioară în ganglionii retroperitoneali.

Tablou clinic

În stadiile inițiale, cancerul esofagian este asimptomatic. Pe măsură ce boala evoluează, apar primele simptome – disconfort la înghițire, vagi dureri retrosternale, regurgitații, senzație de corp străin, senzație de plenitudine toracică – discrete și intermitente, obișnuit neglijate mult timp de către bolnav (40).

În cancerul avansat, simptomul cel mai important este disfagia; la început intermitentă, declanșată de ingestia alimentelor solide (în particular carne și pâine proaspătă), este apoi, pe măsura dezvoltării tumorii, continuă și progresivă, inclusiv la alimentele semisolide și în final și la cele lichide, împiedicând chiar și deglutiția salivei.

Disfagia este prezentă la peste 90% dintre cazuri (41); la apariția ei, tumoarea a ocupat deja peste jumătate din circumferința esofagului și, din nefericire, este deja nerezecabilă. În fazele avansate, disfagia este însoțită de regurgitații, halenă fetidă, sughiț, eructații și hipersialoree.

Durerea retrosternală, prezentă în stadiul incipient la mai puțin de 1/3 dintre bolnavi, devine mai frecventă odată cu extinderea și metastazarea tumorii; nu cedează decât la opiacee.

Scăderea în greutate – din cauza disfagiei bolnavul nu se mai poate alimenta, pierde mult în greutate, ajungând în cele din urmă la cașexie.

Simptomele datorate complicațiilor – tuse, dispnee, voce răgușită, febră etc – sunt prezente din momentul cândtumoarea a depășit straturile esofagului, invadând structurile vecine.

Examenul obiectiv în stadiile incipiente este normal; mai târziu se constată semnele metastazelor (ganglionare, pulmonare, hepatice etc.).

Explorări diagnostice

Esofagoscopia cu biopsie țintită și citologie abrazivă dirijată reprezintă principala metodă de diagnostic, fiind indicată în toate cazurile la care există suspiciune de cancer esofagian; aspectele endoscopice sunt în funcție de tipul morfologic și stadiul cancerului.

De obicei, când bolnavul se prezintă la medic, cancerul este într-o formă avansată, și examenul endoscopic evidențiază următoarele aspecte:

- leziune vegetantă conopidiformă, dură și sângerând cu ușurință, care obstruează în mare parte lumenul esofagian – este aspectul cel mai frecvent întâlnit (aproximativ 2/3 dintre cazuri);
- leziune ulcero-vegetantă, cu ulcerații de dimensiuni variabile, acoperite de țesut necrotic pe fondul unei tumori polipoide;
- stenoză asimetrică, cu margini mamelonate, în forma infiltrativă (fig. 1).

Endobiopsia și citologia prin abraziune furnizează argumentul diagnostic absolut (42). Pentru a crește acuratețea diagnosticului, se recomandă prelevarea de biopsii multiple (43); examenul citologic este pozitiv în 70%-90% din cazuri. Prin combinarea citologiei cu endobiopsii multiple, acuratețea diagnosticului poate atinge 100% dintre cazuri (44). În cazurile de stenoză strânsă prin care endoscopul nu poate trece, se recomandă prelevări bioptice și citologice chiar din stenoză, prin trecerea sondelor de biopsie și citologie la 1-3 cm distal de capătul proximal al stenozei.

Examenul radiologic baritat evidențiază imagini care reproduc tipurile morfologice de cancer esofagian:

- imagine lacunară neregulată, unică sau multiplă în forma vegetantă;
- nișă de aspect malign (încastrată în lacună) în forma ulcerată;
- stenoză neregulată, excentrică, în forma infiltrativă (fig. 2). Examenul radiologic este indispensabil în localizarea cancerului în porțiunea proximală a esofagului și în toate formele stenozante care nu pot fi depășite cu endoscopul. Aportul examenului radiologic în diagnosticul cancerului esofagian este inferior celui endoscopic (45).

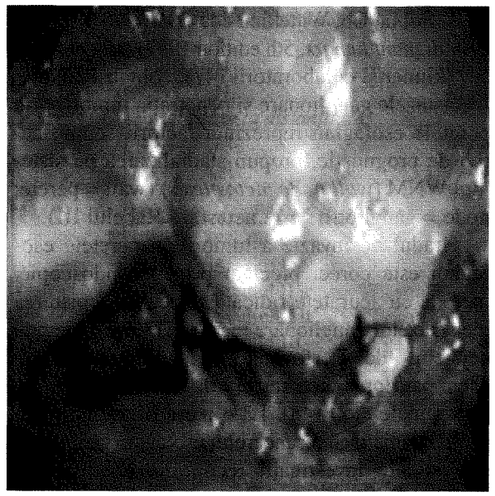
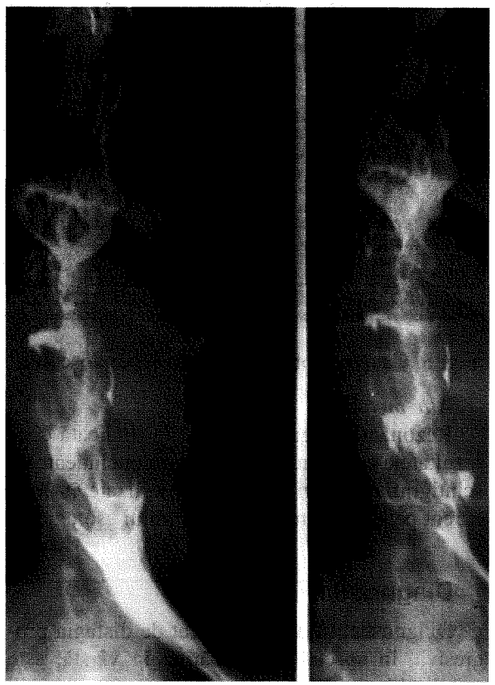


Fig.1. Cancer esofagian – aspect endoscopic.

Ecoendoscopia și computer-tomografia (CT) sunt explorări esențiale pentru stadializarea cancerului, prima precizând gradul de invazie a peretelui esofagian, iar a doua stabilind extensia extraesofagiană a tumorii (fig. 3) (46).



a

b

c

Fig. 2. Cancer esofagian - aspect radiologic: a) vegetant; b) ulcerat: nișă în lacună; c) infiltrativ.

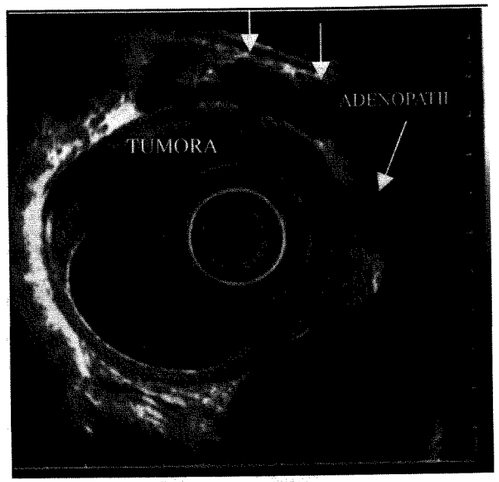


Fig. 3. Cancer esofagian: aspect ecoendoscopic.

Alte metode

Rezonanța magnetică nucleară (indicată când rezultatele examenului CT sunt neconcludente) și scintigrafia esofagiană nu sunt utilizate în mod curent pentru diagnosticul cancerului esofagian.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv, sugerat de disfagia progresivă, în special la un bărbat în vârstă, este stabilit prin esofagoscopie (cu citologie și biopsii țintite) și examen radiologic baritat.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de disfagie:

- stenoza esofagiană benignă poate mima îndeaproape un cancer esofagian, întrucât apare mai frecvent la persoanele în vârstă, iar disfagia este progresivă; diferențierea se poate face prin examen radiologic și esofagoscopic (cu biopsie);
- acalazia cardiei (disfagia apare atât la alimentele solide cât și la cele lichide; radiologic, se constată o îngustare simetrică a porțiunii inferioare a esofagului, absența undelor peristaltice și dilatarea esofagului toracic);
- tumorile benigne esofagiene (examenul radiologic evidențiază un defect de umplere bine circumscris și păstrarea continuității pliurilor adiacente);
- cancerul gastric localizat la nivelul fornixului invadează de obicei esofagul inferior; diagnosticul este stabilit endoscopic;
- compresiunea extrinsecă a esofagului prin tumori mediastinale (diagnosticul este precizat radiologic).

Stadializare

După stabilirea diagnosticului de cancer esofagian, urmează precizarea stadiului bolii (stadializarea), utilizând tehnicile exploratorii amintite.

Pentru stadializarea tumorii, se analizează următorii parametri: 1) gradul de invazie a tumorii în peretele esofagian (T); 2) prezența sau absența invaziei ganglionare (N); 3) prezența sau absența metastazelor la distanță (M). Stadializarea TNM (adoptată de Union Internationale Contre le Cancer, 1987) este prezentată în tabelul II.

În 1997 se propune clasificarea TNM modificată (L.A. Sobin, Ch. Wittekind eds. *TNM classification of malignant tumors*, 5th edition 1997) (tabelul II a).

Skinner și colaboratorii (47), convinși că doar metastazele ganglionare și penetrația tumorii prin peretele esofagian reprezintă factorii semnificativi de prognostic, propun stadializarea pe sistemul WNM *(wall node metastases)* (wall = perete; node = ganglion); M = metastază (tabelul III).

Gradul de invazie a tumorii în peretele esofagian este corect precizat prin ecoendoscopie, metodă cu acuratețe ridicată și pentru depistarea metastazelor ganglionare locale. CT este o metodă deosebit de performantă pentru detectarea adenopatiilor și metastazelor la distanță (toracice, abdominale etc.) (48). La o parte dintre bolnavi, pentru stadializarea cancerului esofagian sunt necesare și alte investigații (ecografie abdominală, scintigrafie osoasă, bronhoscopie, rezonanță magnetică nucleară, laparoscopie) (48).

Supraveţuirea la 5 ani postoperator scade pe măsură ce gradul de extensie al tumorii în peretele esofagian crește, mai ales când sunt prezente invazia în structurile învecinate și metastazele la distanță (49); astfel, dacă tumoarea invadează numai mucoasa și submucoasa, supraviețuirea la 5 ani este de 46% și scade progresiv la 29% cu prinderea muscularei propria, la 21 % cu invazia adventicei, la 7% când se extinde la structurile învecinate și doar la 3% în prezența metastazelor la distanță (49).

Cancerul esofagian precoce

Diagnosticul de cancer esofagian precoce se pune rar în Europa și ceva mai frecvent în Japonia; cazurile de cancer precoce publicate în ultimii ani sunt sporadice (50), diagnosticul fiind stabilit la vasta majoritate a bolnavilor într-un stadiu avansat al afecțiunii. Motivele întârzierii diagnosticului sunt multiple, dar două dintre ele merită avute în vedere:

Clasificarea TNM pentru stadializarea cancerului esofagian

Clasificare analitică			
Tumoarea primară (T)			
T_X	Tumoarea primară nu poate fi dovedită		
T_o	Tumoră absentă pe piesa operatorie		
T_{is}	Carcinom in situ		
T_1	Tumoră ce invadează mucoasa sau submucoasa		
T_{1a}	Tumoră mucoasă		
T_{1b}	Tumoră submucoasă		
T_2	Tumoră ce invadează musculara		
T_3	Tumoră ce invadează adventicea		
T_4	Tumoră ce invadează structurile adiacente		
Ganglionii limfatici regionali (N)			
N_x	Ganglionii regionali nu pot fi demonstrați		
N_o	Nu sunt metastaze ganglionare regionale		
N_1	Metastaze ganglionare regionale		
Metastaze la distanță (M)			
M_x	Metastazele la distanță nu pot fi demonstrate		
M_o	Fără metastaze la distanță		
M_1	Metastaze la distanță		
Clasificare sintetică			
Stadiul 0	T_{is}	N_o	M_o
Stadiul I	T_1	N_0	M_o
Stadiul II a	T_2 sau T_3	N_o	M_o
Stadiul II b	T_1 sau T_2	N_1	M_o
Stadiul III	T_3	N_1	M_o
	T_4	oricare N	M_o
Stadiul IV	oricare T	oricare N	M_1

Tabelul II a

Stadializarea T.N.M. modificată în 1997

Clasificare analitică			
Tumoarea primară (T)			
T_1	Tumoare ce invadează mucoasa și/ sau submucoasa		
T_2	Tumoare ce invadează musculara proprie		
T_3	Tumoare ce invadează adventicea, fără afectarea structurilor extraesofagiene		
T_4	Tumoare ce invadează structurile extraesofagiene		
N_o	Nu sunt metastaze ganglionare		
N_1	Metastaze ganglionare regionale		
M_o	Fără metastaze la distanță		
M_1	Metastaze la distanță		
	pentru tumorile esofagiene inferioare		
	M_{1a} metastaze în ganglionii celiaci		
	M_{1b} alte metastaze la distanță		
	pentru tumorile esofagiene superioare		
	M_{1a} metastaze în ganglionii cervicali		
	M_{1b} alte metastaze la distanță		
	pentru tumorile situate în esofagul mijlociu		
	M_{1a} nu sunt aplicabile		
	M_{1b} metastaze ganglionare la distanță sau alte metastaze la distanță		
Clasificare sintetică			
Stadiul I	T_1	N_0	M_o
Stadiul II a	T_2 sau T_3	N_o	M_o
Stadiul II b	T_1 sau T_2	N_1	
Stadiul III	T_3	N_1	M_o
	T_4	oricare N	M_o
Stadiul IV	oricare T	oricare N	M_1
Stadiul IV a	oricare T	oricare N	M_{1a}
Stadiul IV b	oricare T	oricare N	M_{1b}

- cancerul precoce este de obicei asimptomatic sau, chiar dacă sunt prezente unele simptome, acestea sunt ușoare și bolnavul nu le acordă atenție;
- creșterea cancerului esofagian este mult mai rapidă decât a altor cancere gastrointestinale (timpul de dublare al cancerului esofagian incipient este de 6,7 luni, al cancerului gastric de 25-77 luni și al cancerului de colon de 51,7 luni) (51). Pentru depistarea afecțiunii în stadiul precoce este nevoie ca ea să fie „căutată" la subiecții cu risc; toate eforturile făcute în acest sens sunt răsplătite dacă avem în vedere prognosticul și rezultatelele excelente ale tratamentului (supraviețuirea la 5 ani este de peste 85%).

Modificările descrise în displazia de grad înalt (cap. *Esofagul Barrett*), cu conservarea membranei bazale, caracterizează cancerul esofagian „in situ", stadiu în care metastazele ganglionare și la distanță sunt absente. Invadarea laminei propia până sau/și în muscularis mucosae caracterizează cancerul mucosal, considerat „cancer precoce", situație în care metastazele ganglionare sunt prezente în 3-14% dintre cazuri; pentru cancerul limitat la mucoasă sau mucoasă și submucoasă, indiferent de prezența metastazelor ganglionare, se folosește și termenul de „carcinom scuamos superficial" (52). Progresia unui cancer in situ la unul invaziv necesită 3-4 ani (53).

Aspectul macroscopic al cancerului esofagian precoce poate fi acela al unei zone ușor subdenivelate, cu plăci granulare, ulcerații superficiale, sau de mic polip. În aproape 1/4 dintre cazuri leziunile sunt multifocale.

Esofagoscopia cu biopsie țintită și citologie dirijată reprezintă investigația cea mai importantă pentru diagnosticul cancerului esofagian precoce.

Prin analogie cu cancerul gastric precoce, Societatea Japoneză de Boli Esofagiene a propus o clasificare a cancerului esofagian precoce (tabelul IV), aproape unanim acceptată astăzi. Aspectul endoscopic cel mai frecvent întâlnit (la jumătate din cazuri) este cel al unei eroziuni mucoase, cu contur neregulat, înconjurate de mucoasă normală. La 1/4 dintre cazuri imaginea endoscopică este cea a unei leziuni supradenivelate, bine conturată. Aspectul de placă eritematoasă plană sau uneori deprimată (subdenivelată) este mai rar întâlnit (10% dintre cazuri).

Acuratețea diagnostică a esofagoscopiei crește dacă se folosesc coloranți vitali (în special soluție Lugol), care nu colorează zonele afectate de procesul neoplazic, permițând în felul acesta prelevarea de biopsii cu mai mare precizie.

Examenul radiologic baritat (dublu contrast) este o metodă mult mai puțin sensibilă pentru

Tabelul III

Clasificarea WNM (Skinner)

Tumoră primară (T)	
WO	Tumoare ce nu depășește muscularis mucosae (intramucosală)
W1	Tumoare ce nu depășește musculara proprie (intramurală)
W2	Tumoare extinsă la întreg peretele esofagian (transmurală)
Adenopatii locale (N)	
N0	Fără adenopatie
N1	Mai puțin de 5 ganglioni afectați
N2	Mai mult de 5 ganglioni afectați
Metastaze la distanță (M)	
M0	Fără metastaze
M1	***Metastaze la distanță***

Tabelul IV

Clasificarea endoscopică a cancerului esofagian precoce (după Societatea Japoneză de Boli Esofagiene)

Tipul I – polipoid:	formațiune protruzivă (0,5-1cm din planul mucoasei), cu bază largă de implantare, acoperită de mucoasă normală
Tipul II – superficial, cu trei subtipuri:	
II a – *supradenivelat*:	discretă supradenivelare a mucoasei pe o arie de 1-2 cm, ce depășește planul mucoasei cu 1-2 mm, mai decolorată decât restul mucoasei
II b – *plat*:	pată cu contur neregulat, de 1-2 cm, la aproximativ același nivel cu mucoasa înconjurătoare și cu modificări de culoare (mai roșie sau mai albicioasă)
• II c – *subdenivelat (eroziv)*:	eroziune, acoperită de exsudat de culoare alb cenușie.
Tipul III – ulcerat:	ulcerație cu margini neregulate

diagnosticul cancerului esofagian precoce decât endoscopia (45); imaginile radiologice apar sub formă de ulcerații mici sau nișă superficială, cu margini neregulate, întrerupere sau pierdere a aspectului mucosal normal, mici defecte lacunare, rigiditate a peretelui esofagian (54).

Citologia „oarbă" – metodă folosită în programele de screening în masă în China (unde acuratețea diagnostică a fost extrem de ridicată – de aproximativ 90%, 70-90% fiind cancere „precoce" cu o supraviețuire la 5 ani de 86%) (55) – nu s-a bucurat de aplicare largă în SUA și Europa deoarece rezultatele utilizării ei inițiale au fost neconcludente (56).

Autofluorescența laser indusă este o nouă metodă de diagnostic, aflată în curs de evaluare (57).

Tratamentul cancerului esofagian precoce este chirurgical sau endoscopic și este prezentat la sfârșitul capitolului.

Evoluție

În absența unei metode de tratament curativ, evoluția este rapidă, prin metastazare ganglionară regională și la distanță (pulmon, ficat, os, stomac, rinichi etc.).

Complicații

Invadarea organelor vecine este regula, determinând o serie de complicații: fistulă esotraheală, esobronșică, esopleurală, fistulizarea tumorii în aortă, paralizia nervului recurent, obstrucția venei cave superioare.

Pneumonia de aspirație, secundară obstrucției lumenului esofagian de către tumoare, este cea mai frecventă complicație.

Perforația esofagului cu mediastinită secundară este o complicație gravă.

Hemoragia digestivă superioară cu anemie secundară, infecțiile diverse și caşexia sunt prezente în multe cazuri.

Prognostic

Prognosticul este extrem de sumbru, aproximativ 75% dintre bolnavii cu cancer avansat decedează în primul an de la stabilirea diagnosticului (58). În contrast, prognosticul cancerului esofagian precoce este excelent, supraviețuirea la 5 ani depășind 85% dintre cazuri (45).

Tratament

În ciuda numeroaselor mijloace terapeutice avute la îndemână, nu există până acum un consens general privind tratamentul carcinomului celular scuamos esofagian. După stabilirea diagnosticului, pentru alegerea celei mai favorabile metode terapeutice este necesară precizarea următoarelor elemente:

- stadializarea bolii;
- tipul histologic al tumorii;
- localizarea;
- starea generală a bolnavului.

În ansamblu, metodele de tratament pot fi împărțite în două grupe:

- curative și
- paliative.

Din nefericire, vasta majoritate a bolnavilor se prezintă într-un stadiu atât de avansat, încât doar măsurile terapeutice paliative pot fi aplicate.

Tratamentul curativ

Tratamentul curativ chirurgical

Reprezintă cel mai important mijloc terapeutic. Intervenția chirurgicală trebuie să aibă în vedere următoarele elemente:

- rezecția să fie completă (inclusiv fără „resturi" microscopice);
- să înlăture complet disfagia (alimentația să fie cât mai apropiată de cea normală);
- să fie adaptată la fiecare caz în parte, în funcție de starea generală a bolnavului (de exemplu, esofagectomie fără toracotomie la cei cu insuficiență respiratorie).

În cazul carcinomului scuamos esofagian, criteriile admise pentru rezecabilitate sunt următoarele:

- tumoarea nu se extinde în afara peretelui esofagian;
- absența metastazelor ganglionare;
- VEMS mai mare de 1,5 l;
- vârsta bolnavului sub 75 ani.

Criteriile de nerezecabilitate (contraindicațiile exerezei chirurgicale legate de extensia tumorii) și de inoperabilitate (criterii legate de teren) sunt prezentate în tabelul V.

Se practică esofagectomia extinsă cu limfadenectomie și restabilirea continuității (esofagoplastie) cu stomac sau colon. În funcție de stadiul tumorii, de localizarea acesteia, de starea generală a bolnavului, dar și de preferința și experiența chirurgului, se recurge la una dintre următoarele tehnici chirurgicale:

- esofagectomia subtotală „standard", cu anastomoză intratoracică, prin laparotomie și toracotomie dreaptă (procedeul Lewis), cu restabilirea continuității (esofagoplastie) prin stomac sau colon (59), folosită în tumorile situate sub bifurcația traheală; dacă exereza se lărgește, interesând și unele țesuturi vecine (canal toracic, orificiu

hiatal, crosa azigos), tehnica este cunoscută sub termenul „esofagectomie în bloc", introdusă de Skinner (47) și preferată în SUA, dar rar întrebuințată în Europa;

- esofagectomia transhiatală – *tehnica stripping* – prin laparotomie și cervicotomie stângă, fără toracotomie (60); esofagectomia este realizată după tunelizarea manuală și instrumentală prin orificiul hiatal lărgit și disecția esofagului la nivelul defileului cervico-toracic, dar evidarea ganglionară intratoracică este extrem de limitată sau chiar inexistentă; avantajul metodei constă în absența toracotomiei și consecutiv o reducere a morbidității și mortalității postoperatorii;
- esofagectomia subtotală cu anastomoză cervicală și plastie gastrică retrosternală (tehnica Akiyama) folosește o cale triplă de abordare: abdominală, toracică dreaptă și cervicală stângă (61); anastomoza se face la gât, la câțiva centimetri de gura esofagului, tehnica fiind folosită în tumorile situate deasupra carenei sau a crosei aortei;
- esofagectomia subtotală cu anastomoză cervicală și plastie gastrică plasată în mediastin (tehnica Mac Keown) este efectuată prin laparotomie, toracotomie dreaptă și cervicotomie dreaptă (62); are aceleași indicații ca și tehnica precedentă;
- esofagectomia totală cu anastomoză pe gura esofagului sau chiar pe peretele lateral al faringelui (63) pentru cancerul esofagian cervical înalt este o tehnică dificilă, însoțită postoperator de incidență ridicată a tulburărilor de deglutiție;
- esofaringolaringectomia totală în cazurile când cancerul cuprinde gura esofagului (64); restabilirea continuității digestive se face prin gastroplastie și anastomoză faringo-gastrică.

Mortalitatea operatorie este de 5%-10% (65), iar complicațiile sunt numeroase (apar în aproximativ 30% dintre cazuri): fistule digestive, stenoze anastomotice, chilotorax, paralizie a nervului recurent, abces subfrenic, complicații pulmonare, hemoragice și infecțioase (65).

Rezultatele funcționale postoperatorii imediate sunt excelente, peste 95% dintre bolnavi fiind capabili să se alimenteze per os; mai târziu însă, cel puțin 25% dintre ei vor prezenta simptome de reflux gastroesofagian și 10% dintre aceștia vor dezvolta o stenoză anastomotică (65).

Supraviețuirea postoperatorie la 5 ani variază între 20%-40% (66). Pe lângă criteriul de chirurgie (rezecție) „completă" (numită „R0"– fără reziduu macroscopic și microscopic) și „incompletă" („R1, R2" – cu tumoare reziduală microscopic și, respectiv, macroscopic), principalul factor prognostic este extensia parietală a tumorii; astfel, supraviețuirea la 5 ani variază între 45-70% dacă extensia este limitată la submucoasă, între 30-35%, la musculară și doar între 10-20% dacă tumoarea invadează adventicea (49,66).

Radioterapia preoperatorie are rezultate controversate, metaanaliza recentă a mai multor studii randomizate (67) arătând doar un beneficiu nesemnificativ. Chimioterapia preoperatorie nu a dat rezultate pozitive (68); în schimb, asocierea acesteia cu radioterapia (chimioradioterapia) a fost urmată de reducerea semnificativă a mortalității postoperatorii (69) și de transformarea unei tumori inițial nerezecabile în una rezecabilă (70). Radioterapia postoperatorie, în scopul eradicării leziunilor reziduale, nu a dat rezultate și, în consecință, nu este folosită în tratamentul carcinomului celular scuamos esofagian (71).

Radioterapia și chimioterapia

Deși carcinomul celular scuamos esofagian este radiosensibil, rezultatele radioterapiei ca metodă unică folosită în scop curativ sunt total nesatisfăcătoare (72). Chimioradioterapia cu intenție curativă se poate încerca în două situații: 1) bolnavi cu tumoare rezecabilă chirurgical, dar inoperabilă din cauza unei alte boli asociate (ciroză hepatică, infarct miocardic recent etc.); 2) bolnavi cu tumoare nerezecabilă, dar fără metastaze. Rezultatele chimioradioterapiei sunt apropiate celor obținute prin intervenție chirurgicală (esofagectomie) și net superioare radioterapiei

Tabelul V

Criteriile de nerezecabilitate și inoperabilitate pentru chirurgia cancerului celular scuamos esofagian

Criterii de nerezecabilitate (contraindicații în legătură cu extensia tumorală)	Criterii de inoperabilitate (în legătură cu starea generală a bolnavului)
• Metastaze viscerale • Bloc ganglionar intramediastinal voluminos • Metastaze ganglionare cervicale sau celiace • Invazia aortei (peste un sfert din circumferință) • Fistula esotraheală, esobronșică • Invadare pericardică, diafragmatică, pleurală	• Insuficiența respiratorie • Ciroza hepatică • Infarct miocardic recent (mai puțin de 6 luni) • Insuficiența cardiacă (clasa III - IV NYHA) • Denutriție severă: > 20% din greutatea corporală • Vârsta peste 75 de ani (discutabilă în absența altor tare)

unice, cu condiția ca chimioterapia (5-fluorouracil + cisplatin) să fie administrată concomitent cu radioterapia și în doze suficiente (73).

Tratamentul endoscopic curativ

Este posibil numai în cancerul in situ și mucosal.

Mucosectomia endoscopică, tehnică introdusă și dezvoltată de școala japoneză de endoscopie, astăzi acceptată și folosită peste tot în lume, constă în rezecția cancerului mucosal plat și polipoid prin excizie longitudinală prin submucoasă. Tehnica este relativ simplă, cu morbiditate redusă, și are marele avantaj al recuperării întregului fragment rezecat pentru examenul histopatologic, acesta din urmă indicând nivelul invaziei tumorale și dacă rezecția tumorii a fost completă în suprafață și în adâncime. Astfel, dacă invazia tumorală cuprinde și submucoasa, se indică rezecția chirurgicală, iar dacă este limitată numai la mucoasă, se recomandă doar un control endoscopic periodic al zonei ectomizate.

Mucosectomia se realizează prin două tehnici endoscopice:

- una folosește un dispozitiv transparent care se atașează capătului distal al endoscopului (74), în care se aspiră leziunea, după ce a fost ridicată prin injectarea în submucoasă de ser fiziologic steril cu ajutorul unui ac de scleroterapie; dispozitivul transparent este prevăzut la vârf cu o ramă în care este poziționată o ansă; odată aspirată leziunea, ea este secționată prin închiderea ansei;
- o altă tehnică folosește o ansă dințată („dinții" au rolul de a împiedica alunecarea ansei pe leziune) care „prinde" leziunea (după ce a fost ridicată prin injectarea submucoasă de ser fiziologic steril) și o secționează.

Indiferent de tehnică, mucosectomia endoscopică necesită respectarea următoarelor reguli:

- stadializarea leziunii înaintea intervenției (ecoendoscopie);
- precizarea extinderii în suprafață a leziunii (pentru aceasta, cromoscopia cu soluție Lugol este obligatorie);
- ridicarea leziunii pentru a-i reda o formă polipoidă (prin injectarea în submucoasă de ser fiziologic steril);
- secționarea prin submucoasă. Se mai recomandă ca tumoarea să nu depășească 2 cm.

Mucosectomia endoscopică este indicată numai la bolnavii cu cancer superficial, excepție făcând cei cu leziune ulcerată (subtipul III din clasificarea japoneză), deoarece riscul invaziei în submucoasă este ridicat.

Rezultatele mucosectomiei endoscopice sunt bune, identice celor obținute prin tratament chirurgical, rata de supraviețuire la 5 ani variind între 85%-95% (75).

Mucosectomia endoscopică se însoțește în 6-12% dintre cazuri de complicații: imediate (hemoragie, emfizem mediastinal) și tardive (stenoză esofagiană) (76).

Tratamentul paliativ

Din nefericire, vasta majoritate a bolnavilor cu carcinom celular scuamos esofagian se prezintă la medic cu afecțiunea într-un stadiu atât de avansat încât metodele de tratament nu pot fi decât paliative.

Există o varietate de tehnici terapeutice paliative (tabelul VI), dar nici una dintre ele nu este „ideală" („ideală" ar însemna să fie nedureroasă, tehnic ușor de efectuat, cu toleranță bună și rezultate favorabile pe termen îndelungat, spitalizare scurtă, cost redus) (77-80).

Scopurile tratamentului paliativ, indiferent de tehnică, sunt următoarele:

- ameliorarea disfagiei;
- asigurarea unui aport nutrițional adecvat;
- prelungirea supraviețuirii;

Tabelul VI

Tehnici de tratament paliativ în cancerul esofagian

Tehnici chirurgicale:	– gastrostomie – rezecție paliativă cu anastomoză esogastrică – esofagoplastie paliativă cu perete gastric sau colic dar lăsând tumora pe loc
Radioterapie:	– convențională – brachiterapie
Chimioterapie:	– numai chimioterapie – chimioradioterapie
Tehnici endoscopice:	– dilatare – endoprotezare (proteze din material plastic, proteze metalice autoexpandabile) – laser (termic, fotodinamic) – electrocoagulare (BICAP) – injectare intratumorală (diverse substanțe) – suport nutrițional (tub nazo-gastric, gastrostomie endoscopică percutană)

– combaterea și prevenirea complicațiilor secundare obstrucției lumenului esofagian (pneumonie de aspirație, fistulă esobronșică).

În alegerea metodei paliative, este bine să se țină seama și de dorința bolnavului, după informarea detaliată a acestuia.

Tratamentul chirurgical paliativ

Metodele chirurgicale efectuate în scop paliativ – gastrostomia (cancer al esofagului cervical), rezecția paliativă cu anastomoză esogastrică și esofagoplastia paliativă folosind perete gastric sau colic, dar lăsând tumoarea pe loc – ameliorează disfagia, dar nu prelungesc supraviețuirea. Morbiditatea și mortalitatea legate de tehnicile chirurgicale sunt ridicate, variind între 20%-60% și, respectiv, 10%-25% (81). Supraviețuirea medie este de 5-8 luni, iar recidiva locală după tehnicile de rezecție este frecventă. Aceste dezavantaje majore au determinat înlocuirea tehnicilor chirurgicale paliative cu cele nonchirurgicale, mai puțin invazive și cu morbiditate mai redusă.

Radioterapia

Ca metodă unică, este folosită numai în scop paliativ pentru tumorile localizate în treimea superioară a esofagului.

Se utilizează radiații de înaltă energie (cobaltoterapie sau accelerator liniar), pe mai multe câmpuri, cu eventuală iradiere și a ariilor ganglionare cervicale. Doza folosită este de 50-60 Gy, administrată fracționat în 5 ședințe, timp de 5-6 săptămâni consecutiv. Ameliorarea disfagiei se obține la jumătate dintre bolnavi (82), supraviețuirea fiind în medie doar de 5-10 luni.

Complicațiile radioterapiei includ esofagită de iradiere (cea mai frecventă), cu formare de stenoze, fibroză pulmonară, fistule, hemoragie, perforație (83).

Radioterapia are avantajul unei metode neinvazive, dar prezintă și două dezavantaje serioase: aproximativ 1/4 dintre bolnavi nu termină cura din cauza intoleranței; ameliorarea disfagiei apare lent, în decurs de 4-6 săptămâni; mai mult, disfagia se poate chiar înrăutăți după prima săptămână de tratament (84).

Brachiterapia sau radioterapia intraluminală (85) prezintă interes deosebit, întrucât are rol în controlul local al tumorii și nu afectează țesuturile din jur. Doza de 7,5-20 Gy este administrată fracționat în 2-3 ședințe, ameliorarea disfagiei obținându-se în 65-85% dintre cazuri; media supraviețuirii este de numai 3-6 luni (aceeași ca la bolnavii netratați !) (86).

Chimioterapia, folosită ca metodă unică de paliație, folosește asociații dintre cele mai active citostatice (5 fluoro-uracil, cisplatin, mitomycine, bleomycine, paclitaxel, vindesin) după scheme și doze variate (87). Reducerea volumului tumorii și ameliorarea disfagiei se obțin la un număr redus de bolnavi, în ansamblu rezultatele fiind total nesatisfăcătoare (88).

Radiochimioterapia

Tratamentul combinat are la bază prezumția că citostaticele sensibilizează țesutul tumoral la radiații. Radiochimioterapia preoperatorie a crescut semnificativ rata de supraviețuire la 5 ani față de bolnavii care au fost tratați numai chirurgical, dar această constatare nu s-a confirmat în alte studii. Folosirea radiochimioterapiei ca metodă de tratament paliativ ameliorează disfagia la 58-88% dintre bolnavi (89).

Endoprotezarea

Indicații:

– cancer avansat, inoperabil;
– fistulă esorespiratorie și stenoze maligne la care tehnicile de dilatare nu mai sunt eficiente.

Contraindicații:

– leziune înaltă (< 2 cm sub sfincterul esofagian superior);
– obstrucție luminală completă (trecerea firului ghid nu este posibilă);
– stenoză malignă al cărei lumen poate fi menținut deschis prin dilatații periodice;
– bolnav „in extremis" (de exemplu, cu metastaze cerebrale) (90).

Avantaje: ameliorare rapidă și de lungă durată a disfagiei; tratament paliativ preferat în fistula esorespiratorie; spitalizare scurtă; cost redus (pentru protezele din material plastic).

Dezavantaje: rata mare a complicațiilor; greu de tolerat dacă marginea superioară a protezei este în primii 5 cm sub sfincterul esofagian superior; restricții dietetice (numai alimente lichide și semisolide, pentru a evita obstrucția protezei).

Echipament:

Endoprotezele din material plastic comercializate de diverse firme (Wilson-Cook, Key Med etc.) sunt făcute din silicon sau latex, iar cele autonome („self-made") din Tygon polivinil. Toate sunt radioopace (permit verificarea radiologică a poziției lor) (fig. 4); au un diametru intern cuprins între 11-12 mm, lungime variabilă (în funcție de lungimea stenozei) și sunt prevăzute la ambele capete cu dispozitive care împiedică migrarea proximală sau distală după inserție.

Specificațiile tehnice ale celor mai cunoscute endoproteze comercializate sunt prezentate în tabelul VII.

Pentru fistula esotraheală este comercializată o proteză specială (Wilson-Cook *fistula prosthesis*), acoperită cu o manșetă de burete al cărei scop este închiderea etanșă a fistulei. La alegerea protezei potrivite pentru cazul dat se recomandă ca lumenul acesteia să fie de cel puțin 10 mm în diametru și lungimea ei egală cu a stenozei plus 4 cm (2 cm deasupra și 2 cm dedesubtul stenozei).

Endoprotezele metalice autoexpandabile utilizate în ultimii 10 ani prezintă, cel puțin teoretic, următoarele avantaje față de endoprotezele plastice:

– pot fi inserate fără dilatarea anterioară a stenozei (dacă lumenul permite) sau după dilatare minimă, pentru că dispozitivul de plasare are un diametru redus;

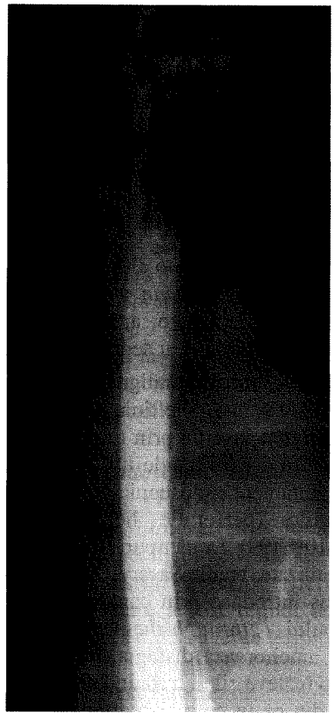


Fig. 4. Proteza esofagiană din material plastic: control al funcționalității.

– după inserție se autoexpandează progresiv și în felul acesta scade rata complicațiilor legate direct de plasarea protezei;
– flexibilitatea și lumenul mai mare al protezei îmbunătățesc calitatea deglutiției;
– pot fi inserate fără anestezie generală;
– sunt mai puțin traumatice (proteza nu este „împinsă" în stenoză ca cea plastică);
– rata complicațiilor și durata spitalizării sunt mai mici (91). Dezavantajul major este costul ridicat (cel puțin de 10 ori mai scumpe decât cele plastice); cu toate acestea, considerând rata complicațiilor și durata spitalizării mai reduse, utilizarea lor este justificată din punct de vedere economic. Mai trebuie menționat că, în caz de migrare sau inserție neadecvată, proteza este imposibil de relocalizat.

Există mai multe tipuri de proteze metalice autoexpandabile comercializate, ale căror caracteristici sunt prezentate în tabelul VIII.

Inițial, toate protezele metalice autoexpandabile erau neînvelite; în ultimul timp, pentru a preveni invadarea tumorii prin ochiurile protezei în lumenul ei, unele proteze sunt acoperite fie în întregime, fie parțial (în segmentul mijlociu) cu o membrană de silicon (Wallstent) sau poliuretan (Gianturco-Rösch).

Dispozitivele de inserție – în scopul reducerii riscului de perforație, proteza de material plastic este inserată pe un dispozitiv – ghid de inserție comercializat (Key Med, Wilson-Cook etc.), pe un endoscop pediatric sau pe un cateter cu balonaș. Protezele metalice autoexpandabile sunt montate în stare de comprimare pe cateterul care este trecut peste un fir ghid.

Evaluarea și pregătirea bolnavului includ examenul obiectiv, examenul radiologic (baritat și radiografia toracică), CT și esofagoscopia, ultima și după dilatarea stenozei maligne, pentru a nota caracteristicile leziunii (localizare, lungime). Bolnavul trebuie informat asupra metodei și riscurilor.

Tabelul VII

Endoproteze din material plastic: specificații tehnice

	Atkinson (Key Med Ltd)	***Wilson-Cook (Wilson –Cook Med)***	***Medoc-Célestin (Medoc Ltd)***
Material	Silicon cu spirală de nylon	Silicon cu spirală metalică	Latex cu spirală de nylon
Diametru extern	14-16 mm	16 mm	14-16 mm
Diametru intern	11-11,7 mm	12 mm	12 mm
Lungime	14-19 cm	4,4-16,4 cm	12,5;15;21 cm
Capătul distal	Umăr	Umăr	Umăr

Inserția endoprotezei se face sub control fluoroscopic, sub sedare (benzodiazepină) sau chiar sub anestezie generală (pentru protezele plastice) și după dilatarea stenozei la un diametru de 14-16 mm (pentru plasarea protezelor plastice); protezele metalice autoexpandabile se pot insera printr-o stenoză mult mai strânsă.

Supravegherea bolnavilor după endoprotezare – după plasarea protezei, bolnavul este așezat în poziție semișezândă și examinat clinic și radiologic (radiografie toracică) pentru a exclude perforația esofagului. În absența semnelor de perforație, se începe alimentația cu lichide și apoi (în ziua următoare) cu semisolide. În continuare, bolnavului i se recomandă o dietă ușoară (semisolidă), luată în poziție semișezândă, masticație completă și consumul unei cantități apreciabile de lichide în timpul și după mese.

Rezultate – endoprotezarea – indiferent de tipul protezei – este urmată de ameliorarea semnificativă a disfagiei.

Tehnic, inserția protezelor plastice se face cu succes în peste 90% dintre cazuri, iar ameliorarea disfagiei este obținută la 85-100% dintre bolnavi (92). În studiile prospective randomizate care au comparat această metodă cu terapia laser (93) și electrocoagularea BICAP (94), rezultatele nu au diferit semnificativ.

Inserția protezelor metalice autoexpandabile se face cu succes în peste 95% dintre cazuri (95); singurele avantaje față de protezele plastice sunt reducerea ratei de complicații și a duratei de spitalizare; nu există diferențe semnificative privind rata de succes a inserției, ameliorarea disfagiei și supraviețuirea între cele două tipuri de proteze (96). De asemenea, rezultatele sunt comparabile între diferitele tipuri de proteze metalice autoexpandabile (97).

Complicații:

Perforația esofagului este cea mai gravă complicație și variază în funcție de experiența endoscopistului și extinderea tumorii între 2%-14% (98). Perforația poate apărea imediat după inserția protezei sau, mai rar, la saptămâni sau luni mai târziu, ca urmare a presiunii exercitate de proteză pe un un perete esofagian necrotic. În majoritatea cazurilor, perforația este diagnosticată clinic (emfizem subcutanat) și radiologic (pneumomediastin, pneumoperitoneu) și tratată (preferențial) conservator cu succes în 80-90% dintre cazuri.

Obstrucția protezei cu alimente este frecventă (5-27% dintre cazuri), dar poate fi ușor rezolvată prin împingerea conținutului alimentar în stomac cu ajutorul unui endoscop pediatric care poate fi trecut cu ușurință prin lumenul protezei (98).

Migrarea protezei fie proximal (mai frecvent), fie distal apare în 3%-23% dintre cazuri (98).

Dezvoltarea tumorii deasupra sau dedesubtul capetelor protezei produce obstrucția lumenului și necesită înlocuirea protezei cu una mai lungă, după ce tumoarea a fost parțial distrusă prin tratament cu laser sau injecție intratumorală de alcool absolut. Creșterea tumorii printre ochiurile protezelor metalice autoexpandabile pare a fi rezolvată odată cu apariția celor de generație recentă acoperite de o membrană (91).

Eroziunea peretelui esofagian și a structurilor adiacente (de exemplu, aorta) este o complicație rară dar extrem de gravă.

Dezintegrarea protezei (după 6 luni în cazul celor fabricate din latex) necesită îndepărtarea resturilor și înlocuirea cu o altă proteză.

Refluxul gastroesofagian apare când capătul distal al protezei depășește cardia și poate fi ținut sub control cu inhibitori ai secreției gastrice.

Dilatarea stenozei maligne este o metodă simplă, relativ sigură și ieftină, folosită mai mult pentru a asigura inserția prin tumoare a unei endoproteze sau a unei sonde utilizate pentru alte forme de tratament endoscopic paliativ. Incidența complicațiilor (perforație, hemoragie) variază între 2%-10% (99). Două tipuri de dilatatoare sunt frecvent utilizate: bujiile Savary-Gilliard și sondele cu balonaș introduse prin canalul de biopsie al endoscopului *(„through-the-scope" balloons).* Dilatarea ameliorează disfagia, însă doar pentru scurt timp (câteva zile), trebuind să fie repetată la intervale din ce în ce mai scurte; de aceea, este indicată ca unică metodă de tratament paliativ numai în cazurile extrem de grave, cu o speranță de viață foarte redusă.

Tabelul VIII

Endoproteze metalice autoexpandabile: specificații tehnice

	Wallstent	***Ultraflex***	***Gianturco – Z (Gianturco-Rösch)***
Material	Oțel inoxidabil	Aliaj de nichel-titanium	Oțel inoxidabil
Învelite	Parțial (silicon)	Parțial (poliuretan)	Complet (poliuretan)
Diametru înaintea inserției	18 Fr	24 Fr	24 Fr
Diametru după inserție (autoexpandare)	18/20 mm	18 mm	18 mm
Lungime	5;10;11 cm	7;10;15 cm	10;12;14 cm

Injectarea intratumorală de substanțe diverse (alcool absolut, agenți citotoxici, substanțe sclerozante de tipul moruatului de sodiu etc.) în scopul obținerii ablației tumorii este o tehnică extrem de simplă și cu un cost mult mai redus decât alte metode de tratament paliativ (endoprotezare, tratament fotodinamic etc). Se injectează 0,5-1 ml alcool absolut intratumoral la intervale de 3-5 zile, până la obținerea necrozei tumorale și dezobstrucția lumenului esofagian. Rezultatele cele mai bune se obțin în cazurile cu tumori exofitice (100). Ameliorarea disfagiei se obține aproape în toate cazurile (101), iar complicații majore (perforație, fistulă) apar la mai puțin de 10% dintre bolnavi (102). Tratamentul se repetă la intervale de 4-6 săptămâni.

Tratamentul endoscopic cu laser – tratamentul termic folosește laser Nd: YAG (neodymium-yttrium-aluminium-garnet) datorită penetrației sale în țesut și proprietăților sale hemostatice. Fibra de cuarț este trecută prin canalul de biopsie al endoscopului și lumina laser este direcționată prin vârful fibrei la țesut. După 2-3 ședințe de tratament se obține restaurarea lumenului esofagian la un calibru acceptabil și, consecutiv, ameliorarea disfagiei în 85-90% dintre cazuri (103). Complicațiile (perforația, hemoragia, infecția, fistula) apar la 2-10% dintre bolnavi (104). Ablația tumorală cu laser Nd: YAG este indicată în tumorile exofitice, circumferențiale, scurte (< 6 cm), neregulate, localizate în 2/3 inferioare ale esofagului.

Tratamentul endoscopic cu laser – tratamentul fotodinamic (TFD) implică distrugerea locală a țesutului tumoral prin lumina unei lungimi de undă specifice, activând un fotosensibilizator administrat anterior (derivați de hematoporfirină), care a fost reținut de țesutul malign. În contrast cu distrugerea termică indusă de laser Nd: YAG, distrugerea tumorii prin TFD este inițiată prin efect fotochimic.

TFD este indicat în special în cazurile în care tumoarea se întinde pe o lungime apreciabilă, determinând o stenoză strânsă și angulată a lumenului esofagian, și pentru tumorile cervicale (105). Pentru obținerea unui răspuns adecvat (ameliorarea disfagiei) sunt necesare una-două sesiuni de tratament. După tratament, bolnavii trebuie să evite lumina soarelui pentru cel puțin o lună. Complicațiile TFD apar la 10-20% dintre bolnavi (febră, durere toracică, pleurezie, perforație, fistule și stenoză esofagiană). Prețul ridicat al unității speciale de laser face ca metoda să fie folosită doar în câteva centre bine dotate. După unii autori, TFD nu își are locul printre metodele de tratament paliativ ale cancerului esofagian.

Tratamentul prin electrocoagulare cu sonda BICAP (diametru de 6, 9, 12 și 15 mm) generează energie termică în răspuns la trecerea curentului electric prin tumoare. Sonda se plasează sub control fluoroscopic și este nevoie de 2-3 sesiuni pentru a obține un lumen esofagian adecvat. Se recomandă pentru tumorile localizate în 1/3 superioară a esofagului și pentru cele întinse pe o lungime apreciabilă (106). Disfagia se ameliorează în aproximativ 80% dintre cazuri, iar complicațiile (perforație, fistule, hemoragie, stenoză), apar la 10-20% dintre bolnavi. Ameliorarea disfagiei durează 6-8 săptămâni, după care tratamentul se repetă.

Gastrostomia endoscopică percutană este o metodă aplicată de rutină pentru a asigura inițial un suport nutritiv adecvat în vederea efectuării ulterioare a altor tehnici terapeutice paliative sau, mai târziu, indicată după ce alte metode paliative nu au reușit.

Adenocarcinomul

Adenocarcinomul esofagian este o tumoare care se dezvoltă, în imensa majoritate a cazurilor, ca o complicație a esofagului Barrett (107,108).

Studii epidemiologice recente demonstrează clar creșterea impresionantă a prevalenței adenocarcinomului esofagian în ultimii 20-30 de ani, în momentul de față afecțiunea reprezentând în unele țări peste jumătate din tumorile maligne ale esofagului (109). Adenocarcinomul este mai frecvent la bărbați (raportul bărbați/femei = 3/1-5/1), după vârsta de 40 de ani, și afectează predominant populația de culoare albă (110).

Riscul dezvoltării unui adenocarcinom în esofagul Barrett este de 30-125 ori mai mare decât la populația generală (111).

În stadiul incipient, adenocarcinomul esofagian este asimptomatic; mai târziu, odată cu dezvoltarea tumorii, simptomatologia este similară cu a cancerului celular scuamos.

Esofagoscopia (cu biopsie și citologie) este cea mai importantă metodă de diagnostic; numai respectarea unui protocol sistematic de supraveghere endoscopică a bolnavilor cu esofag Barrett va duce la descoperirea adenocarcinomului într-un stadiu precoce (112). Endoscopic, în stadiul incipient, adenocarcinomul se prezintă sub una dintre următoarele trei forme: protruziv, plat sau deprimat (excavat); în stadiul avansat, în funcție de tipul morfologic, aspectul este cel al unei ulcerații profunde, formațiuni polipoide sau a unei stenoze asimetrice.

Examenul radiologic baritat evidențiază modificări similare celor descrise la carcinomul celular scuamos, cu mențiunea că adenocarcinomul este de obicei localizat în esofagul distal.

Tratamentul curativ este rezecția chirurgicală (esofagectomia); dacă tumoarea nu este rezecabilă și în prezența metastazelor, tratamentul paliativ (endoprotezare, terapie cu laser, dilatare etc.) este similar celui descris pentru carcinomul celular scuamos, cu mențiunea că adenocarcinomul este mai puțin sensibil la radioterapie și chimioterapie (113).

Alte tumori maligne

Melanomul malign esofagian poate fi primitiv sau secundar. Melanomul primitiv este extrem de rar, mai puțin de 100 de cazuri fiind publicate în literatură (114).

Endoscopic, aspectul obișnuit este cel al unei tumori unice, pigmentată, polipoidă, multilobulată, pediculată, cu o suprafață ulcerată, localizată mai frecvent în 2/3 distale ale esofagului. Examenul histopatologic al fragmentelor de endobiopsie confirmă diagnosticul prin prezența pigmentului melanic în celulele tumorale.

Examenul radiologic baritat evidențiază o imagine lacunară, cu caracteristici similare altor forme de cancer polipoid.

Tabloul clinic al melanomului primitiv este similar cu cel al carcinomului scuamos esofagian.

Tumora este extrem de agresivă, metastazele regionale și la distanță apărând timpuriu, cu evoluție rapidă spre exitus; supraviețuirea medie este de 5-12 luni de la stabilirea diagnosticului (115).

Tratamentul este chirurgical (rezecție largă); radioterapia și chimioterapia nu sunt eficace.

Melanomul secundar este rarisim, esofagul reprezentând sediul cel mai rar afectat de metastazele melanomului primitiv localizat în altă parte.

Carcinomul cu celule mici (carcinomul anaplastic sau carcinomul neuroendocrin) este o tumoare cu localizare primitivă la nivelul esofagului, extrem de rară, dar în schimb de o malignitate deosebit de mare, care afectează mai ales persoanele în vârstă (116).

Macroscopic, carcinomul cu celule mici se poate prezenta sub o formă polipoidă (în majoritatea cazurilor), ulcerativă sau stenozantă, iar microscopic se aseamănă carcinomului anaplastic cu celule mici pulmonar.

Simptomul clinic dominant este disfagia (116).

Prognosticul este sumbru, supraviețuirea de la stabilirea diagnosticului fiind, în medie, de numai 5 luni (116).

Carcinosarcomul este o tumoare mixtă, care conține atât celule carcinomatoase cât și celule sarcomatoase (117). Simptomul clinic cel mai important este disfagia, secundară obstrucției lumenului esofagian detumoareacare atinge deseori un volum impresionant. Esofagoscopia cu endobiopsie este metoda care stabilește diagnosticul. Tratamentul este exclusiv chirurgical (rezecție).

Limfomul poate implica esofagul fie ca un proces primar (mai rar), fie ca unul secundar. Până în prezent sunt documentate în literatură numai aproximativ 25 cazuri de limfom esofagian primitiv (118). Simptomul clinic dominant este disfagia, la care se adaugă în unele cazuri durerea toracică și scăderea în greutate. Limfomul poate cuprinde orice segment din esofag, mai frecvent însă porțiunea distală. Aspectele endoscopice și radiologice se suprapun tipului morfologic (polipoid, ulcerativ, stenozant). Limfomul primitiv esofagian pare să aibă o incidență mai crescută la bolnavii cu SIDA (119). Tratamentul chirurgical (esofagectomie, rezecție locală), radioterapia și chimioterapia, fie separat, fie mai adesea în combinație, au dat rezultate încurajatoare.

Tumorile secundare esofagiene sunt rare, metastazele provenind din cancerele de plămân, sân, laringe sau de la un melanom malign.

Bibliografia

1. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Brit J Cancer 1990; 62: 449-443.

2. Blot WI, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. J Amer Med Ass 1991; 265: 1287-1289.

3. Benamouzig R, Ezratty V, Munoz N. Facterus étiologiques et mécanismes du cancer épidermoide de l'oesophage. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17: 944-954.

4. Day NE, Muñoz N. Esophagus. In: Schottenfeld D, Fraumeni J eds. Cancer: epidemiology and prevention. Philadelphia: Saunders 1982: 596-622.

5. Joint Iran – International Agency for Research on Cancer Study Group. Esophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran. Results of population studies – a prodrome. J Natl Cancer Inst 1977; 59: 1127-1138.

6. Kolycheva NI. Epidemiology of esophageal cancer in the USSR. In: *Cancer epidemiology in the USA and the USSR.* Levin DL ed. Washington DC: DHHS 1980: 80-2044.

7. Yang CS. Research on esophageal cancer in China: A review. Cancer Res 1980; 40: 2633-2644.

8. Tuyns AJ, Riboli E, Doornbos G, Pequignot G. Diet and esophageal cancer in Calvados (France). Nutr Cancer 1987; 9: 81-92.

9. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989. I – Digestive sites. Eur J Cancer 1992; 28: 132-235.

10. Ynag PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type. Cancer 1988; 61: 612-621.

11. Oproiu C. Tumorile esofagiene. În: Gherasim L: *Medicină internă.* București: Editura Medicală 1999(vol III): 83-102.

12. Raoul JL, Benamouzig R, Burtin P. Prise en charge diagnostique des cancers épidermoides de l'oesophage. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 599-606.

13. Tuyns AJ. Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and non-drinking smokers. Int J Cancer 1983; 32: 443-444.

14. Ziegler RG. Alcohol-induced interactions in cancer etiology. Cancer 1986; 58: 1942-1948.

15. Haan MN, Kaplan GA, Syme S, Gomby DS, Kehrer BH. Socio-economic status and health: old observations and new thoughts. In: Bunker KP ed. *Pathways to health: the role of social factors.* Menlo Park, NJ: The Henty J. Kaiser Family Foundation 1985: 76-135.

16. Tuyns AJ, Péquignot G, Jensen OM. Le cancer de l'oesophage en Ille-et-Vilaine en fonction de niveaux de consommation d'alcool et de tabac. Des risques qui se multiplient. Bull Cancer 1977; 64: 45-60.

17. Cook-Mozaffary PJ, Azordegan F, Day NE, Ressicaud A, Sabai C, Aramesh B. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: results of a case-control study. Br J Cancer 1979; 39: 293-309.

18. Kato I, Nomura MY, Stemmermann GN, Chyou PH. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. Cancer Causes Control 1992; 3: 145-51.

19. Yu MC, Garabrant DH, Peters JM, Mack TM. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus. Cancer Res 1988; 48: 3843-8.

20. Iobagiu S. Cancerul esofagian. În: Grigorescu M, Pascu O: *Tratat de Gastroenterologie.* București: Editura Tehnică 1996; (vol I): 234-345.

21. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italia. Cancer Res 1990; 50: 6502-7.

22. Tuyns AJ. Alcohol. In: Schottenfeld D, Fraumeni J eds. *Cancer: epidemiology and prevention.* Philadelphia: Saunders 1982: 293-303.

23. Choung JJH, Dubovik S, McCallum RW. Achalasia as a risk factor for esophageal carcinoma. A reappraisal. Dig Disc Sci 1984; 29: 1105-1109.

24. Batle WM, Codella MS. Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. In: Snape WJ ed. *Consultations in Gastroenterology.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996: 30-35.

25. Bowdler DA, Stell PM. Carcinoma arising in posterior pharyngeal pulsion diverticulum (Zenker's diverticulum). Br J Surg 1987; 74(7): 561-566.

26. Larsson LG, Sandström A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. Cancer Res 1975; 35: 3308-3312.

27. Abboud B, Bou Jaoude J, Chahine G, Noun R, Khouri K, Farah P. Cancer de l'oesophage radio-induit. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21: 987-989.

28. Ohta M, Kuwano H, Hashizume M, Sonoda T, Tomikawa M, Higashi H, Ohno S, Watanabe M, Sugimachi K. Development of esophageal cancer after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: three case reports. Endoscopy 1995; 27: 455-458.

29. Abemyer E, Moore DM, Hanson DG. Identification of synchronous esophageal tumors in patients with head and neck cancer. J Surg Oncol 1988; 38: 94.

30. Tuyns AJ, Riboli E, Doornbos G. Nutrition and cancer of the esophagus. Int Congr Ser 1985; 685: 71-79.

31. De Jong UW, Breslow N, Roh Ewe Hong J, Sridharan M, Shanmugaratnam K. Aetiological factors in oesophageal cancer in Singapore Chinese. Int J Cancer 1974; 13; 291-303.

32. Daniel EM, Stoner GD. The effects of ellagic acid and 13-cis-retinoic acid on N-nitrosobenzylmethylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats. Cancer Lett 1991; 56: 117-24.

33. Tyldesley WR, Hughes ROI. Tylosis, leukoplakia, and oesophageal carcinoma. Br Med J 1973; 4: 427-431.

34. Burell RJW, Roach WA, Shadwell A. Esophageal cancer in the Bantu of the Transkey associated with mineral deficiency in garden plants. J Natl Cancer Inst 1966; 36: 201-214.

35. Blair A, Stewart BA, Tolbert PE. Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. Br J Ind Med 1990; 47; 162-8.

36. Benamouzig R, Pigot F, Quiroga G, Validire P, Chaussade S, Catalan F et al. Human papillomavirus infection in esophageal squamous-cell carcinoma in Western countries. Int J Cancer 1992; 50: 549-52.

37. Spence IM. Electron microscopic evidence of herpes virus in association with oesophageal carcinoma. S Afr Med J 1985; 68: 103-5.

38. Scobey MW, Kerr BJ, Geisinger KR, Hamilton RW, Richter JE. Squamous cell carcinoma of the esophagus in association with long-term immunosuppressive therapy. South Med J 1987; 80: 1587-9.

39. Selby WS, Gallagher ND. Malignancy in a 19-year experience of adult celiac disease. Dig Dis Sci 1979; 24: 687.

40. Froelicher P, Miller G. The european experience with esophageal cancer limited to the mucosa and submucosa. Gastrointest Endosc 1986; 32: 88-94.

41. McKeown KC. Clincal presentation of carcinoma of the oesophagus. J R Coll Surg Edinb 1986; 31: 119-124.

42. Witzel L, Halter F, Grétillat PA et al. Evaluation of specific value of endoscopic biopsies and brush cytology for malignancies of the oesophagus and stomach. Gut 1976; 17: 375-378.

43. Vinayek R, Levin B. Endoscopic diagnosis. In: DeMeester TR, Levin B eds. *Cancer of the esophagus.* Orlando, San Diego, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Grune & Stratton (Harcourt Brace Jovanovitch) 1985: 43-49.

44. Yoshii Y, Kuno N, Yagi M, Kasugai T. Endoscopic biopsy and cytology in esophageal and gastric carcinoma with the fiberesophagoscope. Gastrointest Endosc 1971; 17: 150-154.

45. Huang GJ. Recognition and treatment of the early lesion. In: Delarue NC, Wilkins EW Jr, Wong J eds. *International trends in general thoracic surgery.* Vol 4: Esophageal cancer. St Louis: CV Mosby 1988: 149-156.

46. Quint LE, Glaser GM, Orringer MR, Gross HH. Esophageal carcinoma: CT findings. Radiology 1985; 155: 171.

47. Skiner DB. En bloc resection of neoplasms of the esophagus and cardia. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85: 59-71.

48. DeMeester TR, Barlow AP. Surgery and current management for cancer of the esophagus and cardia: Part I. Curr Probl Surg 1988; 25: 477-479.

49. Mountain CF. Rationale in staging of cancer of the esophagus. In: Delarue NC, Wilkins EW Jr, Wong J eds. International trends in general thoracic surgery. Vol 4: Esophageal cancer. St Louis: CV Mosby 1988: 73-76.

50. Bogomoletz W, Molas G, Gayet B, Potet F. Superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. Am J Surg Path 1989; 13: 535-546.

51. Nabeya K, Hanaoka T, Onozawa K, Nuyumura SRT, Kaku C. Early diagnosis of esophageal cancer. Hepatogastroenterol 1990; 37: 368-370.

52. Japanese Society for Esophageal Diseases: Guidelines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus. Jpn J Surg 1976; 6: 69-86.

53. Guanrei K, Heltu H, Sunglian Q, Yuming C. Endoscopic diagnosis of 115 cases of early esophageal cancer. Endoscopy 1982; 14: 157-161.

54. Koehler RE, Moss AA, Margulis AR. Early radiographic manifestation of carcinoma of the esophagus. Radiology 1976; 119: 1-5.

55. Shu Y-J. Cytopathology of the esophagus. An overview of esophageal cytopathology in China. Acta Cytol 1983; 27: 7-9.

56. Aste H, Saccomanno S, Munizzi F. Blind panesophageal brush cytology. Diagnostic accuracy. Endoscopy 1984; 16: 165-169.

57. Bohorfoush AG. Tissue spectroscopy for gastrointestinal diseases. Endoscopy 1996; 28: 372-80.

58. Parker EF, Hanna CB, Postlethwait RW. Carcinoma of the esophagus. Ann Surg 1952; 135: 697-700.

59. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. Br J Surg 1946; 34: 18-31.

60. Orringer MB, Marschall B, Stirling MC. Transhiatal oesophagectomy for benign and malignant disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 265-77.

61. Akiyama H, Miyazono H, Tsurumaru M, Hashimoto C, Kawamura T. Use of the stomach as an esophageal substitute. Ann Surg 1978; 188: 606-10.

62. Mac Keown LC. Resection of midoesophageal carcinoma with esophagogastric anastomosis. World J Surg 1981; 5: 517-25.

63. Perrachia A, Bardini R, Roul A, Segalin A, Castoro C, Asolati M et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. Hepatogastroenterology 1990; 37: 371-5.

64. Triboulet JP, Darras J, Vix M, Dromer D, Thevenie D. Les cancers de l'oesophage cervico-thoracique supérieur. Chirurgie 1990; 116: 775-85.

65. Triboulet JP. Traitement chirurgical des cancers épidermoides de l'oesophage. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 607-612.

66. Ellis FH, Heatley GJ, Kranas MJ, Williamson WA, Balogh K. Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 836-48.

67. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 579-83.

68. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 1998; 339: 1979-84.

69. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med 1997; 337: 161-7.

70. Bedenne L. Les cancers de l'oesophage localement évolués: faut-il encore les opérer ? Hepato Gastro 1996; 6: 423-427.

71. Teniere P, Hay JM, Fingherut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet 1991; 173: 123-30.

72. Harrisson LB, Fogel TD. Picone JR. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. Surg Oncol 1988; 37: 40-3.

73. Al Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius V et al. Progress report of combined chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 277-84.

74. Inoue H, Takeshita K, Hori H et al. Endoscopic mucosal resection with a capfitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. Gastrointest Endosc 1993; 39: 58-62.

75. Yoshida M, Hanashi T, Momma K et al. Endoscopic mucosal resection for radical treatment of esophageal cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1995; 22: 847-54.

76. Inoue H. Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric mucosal cancers. Can J Gastroenterol 1998; 12: 355-9.

77. Siersema PD, Dees J, Van Blankenstein M. Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. Scand J Gastroenterol 1998; 33(suppl)225: 75-84.

78. Feins RH, Johnstone DW, Baronos S, O'Neil SM. Palliation of inoperable esophageal carcinoma with the Wallstent endoprosthesis. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1603-1607.

79. Watkinson AF, Ellul J, Entwisle K, Mason RC, Adam A. Esophageal carcinoma: initial results of palliative treatment with covered self-expanding endoprostheses. Radiology 1995; 195: 821-827.

80. Hochain P, Michel P, Ducrotte P. Les prothèses métalliques expansives oesophagiennes. Hepato Gastro 1998; 4: 303-311.

81. Segalin A, Little AG, Roul A, Ferguson MK, Bardini R, Norbeto L et al. Surgical and endoscopic palliation of esophageal carcinoma. Ann Thorac Surg 1989; 48: 267-71.

82. Caspers RJL, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J, Leer JWH. The effect of radiotherapy on disphagia and survival in patients with esophageal cancer. Radiother Oncol 1988; 12: 15-23.

83. Pearson JG. Radiotherapy for esophageal carcinoma. World J Surg 1981; 5: 489-493.

84. Agrawal RK, Dawesss PJDK, Clague MB. Combined external beam and intracavitary radiotherapy in oesophageal carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1992; 4: 222-7.

85. Spencer GM, Thorpe SM, Sargeant IR et al. Laser and brachytherapy in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia. Gut 1996; 39: 726-31.

86. Brewster AE, Davidson SE, Makin WP, Stout R, Burt PA. Intraluminal brachytherapy using the high dose rate micro-Selectron in the palliation of carcinoma of the oesophagus. Clin Oncol 1995; 7: 102-5.

87. Kies MS, Rosen ST, Tsang T-K et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. Cancer 1987; 60: 2156-2160.

88. Poplin E, Fleming T, Leichman L et al. Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). J Clin Oncol 1987; 5: 622-625.

89. Seitz JF, Milan C, Giovannini M, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T, Francois E, Renard P, Votte-Lambert A, Paillot B, Bedenne L. Radio-chimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoides de l'oesophage. Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 201-210.

90. Loizou LA, Rampton D, Brown SG. Treatment of malignant strictures of the cervical esophagus by endoscopic intubation using modified endoprostheses. Gastrointest Endosc 1992; 38: 158-64.

91. Wilkelbauer FW, Schöfl R, Niederle B, Wildling R, Thurnher S, Lammer J. Palliative treatment of obstructing esophageal cancer with nitinol stents: value, safety and long-term results. AJR 1996; 166: 79-84.

92. Cwikiel M, Cwikiel W, Albertsson M. Palliation of dysphagia in patients with malignant esophageal strictures. Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment. Acta Oncol 1996; 35: 75-9.

93. Loizou LA, Grigg D, Atkinson M, Robertson C, Bown SG. A prospective comparison of laser therapy and intubation in endoscopic palliation for malignant dysphagia. Gastroenterology 1991; 100: 1303-10.

94. McIntyre AS, Morris DL, Sloan RL, Roberston CS, Harrison J, Burnham WR et al. Palliative therapy of malignant esophageal stricture with the bipolar tumor probe and prosthetic tube. Gastrointest Endosc 1989; 35: 531-5.

95. Tytgat GNJ. Endoprosthesis palliation of esophagogastric malignancy. In: Tytgat GNJ, Classen M eds. *Practice of therapeutic endoscopy.* Edinburgh: Churchill Livingstone 1994; chap 5.

96. Siersema PD, Hop VCJ, Tilanus HW et al. Coated expandable metal stents versus conventional prostheses for inoperable carcinoma of esophagus and cardia: a controlled prospective study. Gastroenterology 1997; 112: A656-659.

97. May A, Hahn EG, Ell C. Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations. J Clin Gastroenterol 1996; 22: 261-6.

98. Wilton A, Smith PM. Endoscopic intubation of esophagogastric malignancy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 559-62.

99. Lundell L, Leth R, Lind T, Lönroth H, Sjövall M, Olbe L. Palliative dilation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Acta Chir Scand 1989; 155: 179-84.

100. Moreira LS, Coelho RCL, Sadala RU, Dani R. The use of ethanol injection under endoscopic control to palliate dysphagia caused by esophagogastric cancer. Endoscopy 1994; 26: 311-4.

101. Nwokolo CU, Payne-James JJ, Silk DBA, Misiewisz JJ, Loft DE. Palliation of malignant dysphagia by ethanol induced tumour necrosis. Gut 1994; 35: 299-303.

102. Chung SCS, Leong HT, Choi CYC, Leung JWC, Li AKC. Palliation of malignant oesophageal obstruction by endoscopic alcohol injection. Endoscopy 1994; 26: 275-7.

103. Mitty RD, Cave DR, Birkett DH. One-stage retrograde approach to Nd: YAG laser palliation of esophageal carcinoma. Endoscopy 1996; 28: 350-5.

104. Alexander GL, Wang KK, Ahlquist DA, Viggiano TR, Gastout CJ, Balm R. Does performance status influence the outcome of Nd: YAG laser therapy of proximal esophageal tumors ? Gastrointest Endosc 1994; 20: 451-4.

105. Marcon NE. Photodynamic therapy and cancer of the esophagus. Semin Oncol 1994; 6(Suppl15): 20-3.

106. Laine L. Determination of the optimal technique for bipolar electrocoagulation treatment. Gastroenterology 1991; 100: 107-12.

107. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Br J Surg 1997; 84: 1470-1473.

108. Hamilton SR, Smith RRC, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett's esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. Hum Pathol 1988; 19: 942-948.

109. Reed PI, Johnston BJ. The changing incidence of esophageal cancer. Endoscopy 1993; 25: 606-608.

110. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HG et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk ? Gastroenterology 1984; 87: 927-934.

111. Streitz JM, Ellis FH, Gibb SP, Balogh K, Watkins E. Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. Ann Surg 1991; 213: 122-125.

112. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. Gastronterology 1988; 94: 81-89.

113. Weiden PL, Hill LD, Kozarek RA et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resecable gastroesophageal junction adenocarcinoma. Adjuvant Therapy of Cancer 1987; 5: 497-502.

114. Yoshidome K, Miyata M, Nakao K, Dousei T, Nagaoka M, Izukura M, Kawaguchi T, Matsuda H, Sakurai M. Primary malignant melanoma of the esophagus. Dig Surg 1992; 9: 319-323.

115. Kunkel D, Carloz E, Prignet JM, Houdelette P, Jaubert D, De Jaureguiberry JP, Gagliano-Giunta MG. Mélanome primitif de l'oesophage. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17: 963-967.

116. Sabanatham S, Graham GP, Salama FD. Primary oat cell carcinoma of the oesophagus. Thorax 1986; 41: 318-322.

117. Mastsusaka T, Watanabe H, Enjoji M. Pseudosarcoma and carcinosarcoma of the esophagus. Cancer 1976; 37: 1546-1549.

118. Gupta NM, Goenka MK, Jindal A, Behra A, Vaiphei K. Primary lymphoma of the esophagus. J Clin Gastroenterol 1996; 23(3): 203-6.

119. Kaplan LD, Abrams DI, Feigel E et al. AIDS associated non Hodgkin's lymphoma in San Francisco. JAMA 1989; 261: 719-24.

ALTE AFECȚIUNI ESOFAGIENE

Carol Stanciu

Membrane și inele esofagiene

Membranele (diafragmele) reprezintă proeminențe anormale ale mucoasei scuamoase în lumenul esofagian; ele pot fi de natură congenitală sau câștigată, unice sau mai rar multiple, localizate în 2/3 superioare ale esofagului. Membranele câștigate sunt fie idiopatice fie asociate unei anemii feriprive (sindromul Plummer-Vinson), unei afecțiuni dermatologice (pemfigusul benign, epidermoliza buloasă) sau digestive (rectocolita ulcero-hemoragică, boala celiacă), fie unei reacții cronice de grefă contra gazdă după transplantul de măduvă (1).

Inelele esofagiene sunt structuri mai groase, concentrice, alcătuite din mucoasă, submucoasă și stratul muscular; se clasifică în inele mucoase, musculare (contractile), stenotice (sub formă de inel), neoplazice (leiomioame) și vasculare. Inelele sunt mai frecvent localizate la nivelul esofagului distal, cel mai cunoscut fiind inelul Schatzky (inel B). Cauza inelelor în esofagul distal nu este precizată; inelele se asociază deseori cu boala de reflux gastroesofagian (2,3).

Deoarece majoritatea bolnavilor cu membrane și inele esofagiene sunt asimptomatici, prevalența acestora nu este cunoscută cu exactitate. Studii retrospective apreciază că 5-15% dintre bolnavii care prezintă disfagie au membrane evidențiate la examenul radiologic baritat (4).

Sindromul Plummer-Vinson

Sindromul Plummer-Vinson (sinonim: sindromul Paterson-Brown Kelly, disfagia sideropenică) se caracterizează prin asocierea, la femei, a disfagiei cu anemie sideropenică, stomatită angulară, glosodinie, koilonichie și diafragm mucos postcricoid.

Etiopatogeneza

Boala apare aproape exclusiv la femei (30-50 de ani) cu anemie sideropenică secundară, datorându-se: a) pierderilor mari de sânge în timpul ciclului menstrual; b) creșterii necesităților de fier ale organismului; c) unei tulburări de aport sau absorbție a fierului. Se asociază frecvent și o deficiență de vitamina B2 (riboflavina). Atât fierul cât și riboflavina joacă un rol important în sistemele de respirație celulară, reducerea lor explicând procesul de atrofie de la nivelul mucoasei cavității bucale, esofagului și stomacului, responsabil de apariția disfagiei și aclorhidriei histamino-rezistente.

Tablou clinic

Simptomul dominant este disfagia, la început cu caracter intermitent, în special pentru alimentele solide, ulterior progresivă și continuă. Modificările fanerelor și mucoaselor (koilonichia, glosita, stomatita angulară, cheilozisul) sunt prezente în proporții variate.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv

Prezența unei disfagii la o femeie cu anemie sideropenică este destul de sugestivă pentru diagnostic. Confirmarea se face prin examen radiologic baritat, care demonstrează stenoza prin diafragm mucos postcricoid; esofagoscopia evidențiază atrofia mucoasei esofagiene, dar diafragmul mucos este rareori văzut. Examenele de laborator relevă anemia hipocromă și hiposideremia; în măduva osoasă sideroblaștii sunt reduși sau absenți. Studiul secreției gastrice arată aclorhidrie histamino-rezistentă.

Diagnosticul diferențial

Se face cu cancerul esofagian, diverticulul Zenker, sclerodermia, spasmul difuz esofagian, acalazia cardiei.

Evoluție. Prognostic

Evoluția este de lungă durată, dar prognosticul rămâne bun, deși unele studii arată riscul crescut al dezvoltării unor leziuni maligne esofagiene.

Tratament

Tratamentul constă în corectarea anemiei prin administrare orală de sulfat feros 300 mg x 3/zi, după mese, sau parenteral, sub formă de fier polimaltozat 100 mg/zi timp de 10 zile, apoi 100 mg la două zile, urmată de doza de întreținere de 100 mg pe săptămână. Se corectează concomitent și deficitul de vitamina B_2, prin administrarea ei în doză de 50 mg/zi. Alimentația va fi bogată în fier. Este interesant de semnalat că în numeroase cazuri disfagia se ameliorează sau chiar dispare după efectuarea esofagoscopiei, probabil datorită ruperii diafragmului mucos postcricoid.

Inelul esofagian inferior (inel Schatzki)

Inelul esofagian inferior reprezintă o îngustare concentrică a lumenului esofagian, imediat deasupra diafragmului sau la joncțiunea mucoasei esofagiene cu cea gastrică. Este o afecțiune rară, de cauză necunoscută, interesând în mod egal ambele sexe; deși a fost descris și la nou-născut (5), este mai frecvent întâlnit după vârsta de 40 de ani.

Morfopatologie

Inelul mucos (inel Schatzki, inel B) constă într-un fald al mucoasei situat la joncțiunea epiteliului scuamos cu cel columnar. Inelul musculos (inel A), mai rar întâlnit, este situat deasupra celui mucos și constă într-o îngroșare a fibrelor musculare circulare de la acest nivel.

Tablou clinic

Simptomul caracteristic este disfagia (atât pentru alimentele solide cât și pentru cele lichide) intermitentă și de scurtă durată; în unele cazuri devine însă continuă.

Diagnostic

Diagnosticul este stabilit prin examen radiologic (îngustarea concentrică, sub formă de inel, a porțiunii inferioare a esofagului). Aportul diagnostic al esofagoscopiei este inferior examenului radiologic baritat, dar este important în excluderea altor afecțiuni însoțite de disfagie (6).

Tratament

În majoritatea cazurilor nu este nevoie de altceva decât de indicații dietetice (masticație completă, să nu se grăbească în timpul mesei etc). În cazurile în care disfagia a devenit continuă este necesară intervenția chirurgicală (excizia sau dilatarea digitală a inelului) care va avea în vedere și confecționarea unui dispozitiv antireflux. Dilatarea hidrostatică și excizia endoscopică (electrocoagulare, Nd: YAG laser) a inelului dau rezultate similare cu cele obținute după intervenția chirurgicală (7-9).

Perforația esofagului

Etiologie

Perforația esofagului poate apărea ca urmare a traumatismului (intervenții chirurgicale intratoracice, instrumentare în scop diagnostic sau terapeutic, răni penetrante, corpi străini intraesofagieni), eroziuni chimice și ulcerații; excepțional de rar perforația este spontană (10-15). Perforația esofagului în timpul esofagoscopiei efectuate în scop diagnostic cu endoscoape flexibile este evaluată la aproximativ 0,01%-0,03% (15) și se datorește fie lipsei de experiență a endoscopistului, fie unei intubații dificile (pacient necooperant, diverticul Zenker etc.); perforația este însă cea mai frecventă și serioasă complicație a esofagoscopiei terapeutice (dilatări de stenoze, extragere de corpi străini, scleroterapie etc.).

Patogeneză

Perforația esofagului este imediat urmată de expunerea mediastinului (presiunea intratoracică negativă acționează ca o forță de atracție) la secrețiile orale și conținutul gastric refluat, consecința fiind instalarea mediastinitei corozive

și septice (15). Infecția bacteriană (aerobă și anaerobă) se instalează în scurt timp (10-12 ore), stafilococul și streptococul fiind germenii predominanți ai florei polimicrobiene.

Tablou clinic

Durerea toracică sau cervicală, apărută obișnuit după esofagoscopie, este primul semn; la aceasta se adaugă disfagia și febra. La *examenul obiectiv*, ca și în cazul rupturii esofagului, cel mai important semn este emfizemul subcutanat cervical.

Examenul hematologic arată leucocitoză.

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește pe baza simptomatologiei descrise mai sus (instalată în special după instrumentarea esofagului) și este confirmat prin examenul radiologic al gâtului și toracelui, care evidențiază emfizemul cervical sau mediastinal. Ingestia unui produs opac hidrosolubil indică sediul, mărimea și traiectul perforației (16).

Complicații

Complicațiile perforațiilor esofagiene: abcese mediastinale, fistule (esofago-pleurale, esofago-cutanate), empiem pleural, septicemie.

Prognostic

Prognosticul, totdeauna rezervat, variază în raport cu sediul și caracterele perforației, prezența complicațiilor și instituirea tratamentului. Mortalitatea este destul de ridicată (25% dintre cazuri).

Tratament

Încă există controverse privind regimul terapeutic în perforația esofagului, variind de la tratament medical la rezecție cu sau fără reconstrucție primară (17-21). Decizia terapeutică este în funcție de afecțiunile asociate, starea clinică a bolnavului și timpul scurs de la producerea perforației (15,20).

1. *Tratamentul medical* se poate încerca în perforațiile mici și constă în oprirea oricărei alimentații pe gură, administrarea de lichide parenteral și de antibiotice cu spectru larg (17-19).

2. *Tratamentul chirurgical* constă în închiderea (sutura) perforației și drenarea infecției mediastinale și a emfizemului mediastinal (20,21).

Ruptura esofagului (sindromul Boerhaave)

Etiopatogeneză

Ruptura esofagului poate fi spontană sau traumatică. Ruptura spontană, condiție rară – primul caz fiind descris de Boerhaave în 1724 (22) –, apare după vărsături violente (masă copioasă, medicament emetigen etc.), accese puternice de tuse, ridicarea unei greutăți, naștere sau convulsii puternice (23,24).

Ruptura traumatică a esofagului din cursul unui traumatism toraco-abdominal este foarte rară.

Termenul de sindrom Boerhaave trebuie rezervat numai pentru ruptura spontană a esofagului, în absența oricărui traumatism intraluminal (de exemplu, instrumentarea endoscopică a esofagului) sau extraluminal (plagă penetrantă).

Afecțiunea este rară la adulți și cu totul excepțională la copii (24); apare mai frecvent la bărbați decât la femei (raport 2/l-5/1).

Ruptura esofagului este determinată de creșterea bruscă a presiunii intraesofagiene în timpul unui efort de vărsătură în care, din motive necunoscute, glota rămâne închisă (24); ruptura se produce la nivelul peretelui lateral stâng și în porțiunea distală a esofagului, unde musculatura este mai slab dezvoltată (10,25). Mucoasa esofagiană este stratul cel mai puternic al esofagului și se rupe ultima; ca urmare, procesele patologice care interesează mucoasa (esofagita, esofagul Barrett etc.) reprezintă factori favorizanți pentru ruptura spontană a esofagului (26-28).

Saliva, aerul înghițit și conținutul vărsăturilor sunt expulzate în mediastin, determinând leziuni extrem de grave (mediastinită corozivă și septică) care pun în pericol imediat viața, prin apariția în cascadă a unor tulburări ventilatorii (inhalația conținutului vărsăturilor, pneumotorax sub tensiune), cardiace (șoc cardiogen, tulburări grave de ritm) și infecțioase (mediastinite cu germeni aerobi și anaerobi).

Morfopatologie

Ruptura este de obicei liniară și se întinde pe o lungime de 2-5 cm; afectează întregul perete esofagian și este localizată în 90% dintre cazuri pe peretele postero-lateral stâng și în porțiunea distală a esofagului (24).

Tablou clinic

Debutul este brusc, prin durere toracică violentă, a cărei localizare variază în funcție de sediul rupturii. Se instalează rapid starea de șoc cardiorespirator cu agitație, paloare, cianoza extremităților și dispnee intensă. Apare rapid febra ridicată, iar înghițirea salivei este dureroasă. Durerea este simptomul cardinal, iar șocul domină tabloul clinic în 25% dintre cazuri. Hemoragia digestivă superioară (hematemeza și melena) este rară (24).

La *examenul obiectiv*, cel mai important semn este emfizemul subcutanat cervical.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe simptomatologia descrisă apărută în special în contextul unei vărsături și pe prezența emfizemului cervical și mediastinal (demonstrat clinic și radiologic). Examenul radiologic toracic evidențiază prezența aerului în mediastin în aproximativ 90% dintre cazuri (10), însoțit uneori de revărsat pleural stâng și, mai rar, de hidropneumotorax. Când radiografia toracică este neconcludentă ca aport diagnostic, se recomandă examen cu substanță opacă hidrosolubilă (Gastrografin), care evidențiază ușor sediul rupturii.

Diagnosticul diferențial cuprinde infarctul de miocard, embolia pulmonară, perforația unui ulcer gastric sau duodenal, anevrismul disecant de aortă, pancreatita acută, pericardita acută, pneumotoraxul (25).

Evoluție. Prognostic

Evoluția spontană a rupturii esofagiene este rapidă, în câteva ore instalându-se un șoc ireversibil.

Prognosticul, în parte dependent de vârstă și afecțiunile asociate, este în general sumbru, ruptura esofagului fiind însoțită de o mortalitate ridicată (29); dacă diagnosticul este stabilit rapid și tratamentul instituit prompt, prognosticul este favorabil.

Tratament

Ruptura esofagului reprezintă o extremă urgență terapeutică (este cea mai rapidă perforație letală a tractului gastrointestinal) și necesită combaterea imediată a șocului (transfuzii, perfuzii, asigurarea unei ventilații respiratorii satisfăcătoare), administrarea de antibiotice cu spectru larg, evacuarea conținutului gastric și, dacă starea generală o permite, intervenția chirurgicală (toracotomie cu sutura esofagului, drenarea infecției mediastinale și a emfizemului mediastinal). Mortalitatea postoperatorie imediată este foarte ridicată (peste 50% dintre cazuri) (29).

Sindromul Mallory-Weiss

Definiție

Sindromul descris de Mallory și Weiss în 1929 se definește pe plan anatomic prin una sau mai multe fisuri în mucoasa și submucoasa joncțiunii esogastrice, pe plan fiziopatologic prin circumstanțe care determină o creștere mare și bruscă a presiunii intraabdominale (vărsături violente, accese puternice de tuse), iar pe plan clinic prin hemoragie digestivă superioară (hematemeză și melenă).

Etiologie

Eforturile de vărsătură (de diferite etiologii) reprezintă cauza principală a sindromului Mallory-Weiss. Acesta apare mai ales în decada a treia și a patra de viață (30), fiind mai frecvent la bărbați decât la femei (raport 4/1) (23).

Hernia hiatală este un factor predispozant în 75% dintre cazuri (30). Alcoolul este un factor de risc, la fel ca și antiinflamatoriile nesteroidiene, accesele de tuse, manevrele de resuscitare cardiorespiratorie, traumatismul toracic închis, convulsiile, ridicarea de greutăți mari, efortul de defecație, examenul endoscopic (distensia gastrică secundară insuflării de aer și eructația contra unei joncțiuni esogastrice obturate de endoscop), tehnicile de dilatare a stenozelor esofagiene (distensie gastrică și eructațiile contra unui lumen strâmtorat și aproape complet închis de dilatator).

Sindromul Mallory-Weiss este răspunzător de aproximativ 2% dintre cazurile de hemoragie digestivă superioară (31).

Patogeneza

Efortul de vărsătură determină o deplasare bruscă a diafragmului în sus concomitent cu creșterea presiunii intraabdominale; consecutiv, se produce trecerea cardiei prin hiatus în torace, poziție care generează forța răspunzătoare de apariția fisurii longitudinale a mucoasei cardiale.

Tablou clinic

Hemoragia se exteriorizează sub formă de hematemeză (excepțional numai ca melenă), cantitatea de sânge pierdut fiind de obicei mică sau moderată. În general, durerea epigastrică nu este prezentă.

Diagnostic

Elementul anamnestic esențial pentru diagnostic este apariția hemoragiei digestive superioare după vărsături violente și repetate.

Fisurile nu sunt decât extrem de rar identificate prin examen radiologic baritat; pentru diagnostic, explorarea esențială rămâne fibroendoscopia (32), care pune în evidență una sau mai multe fisuri (de obicei 2-3) longitudinale pe axul esofagului, cu lungimea între 5-30 mm și lățimea de 1-3 mm, cu sediul la nivelul joncțiunii esogastrice. Aproape jumătate dintre fisuri nu se observă la prima trecere a endoscopului prin cardia în stomac, întrucât pentru deschiderea pliurilor de la nivelul joncțiunii esogastrice (deci pentru o bună vizualizare a fisurilor) este nevoie de insuflația cu aer a stomacului.

Evoluție. Prognostic

Majoritatea bolnavilor (peste 90%) evoluează favorabil, hemoragia oprindu-se spontan (32). Prognosticul este excelent, fisurile de la nivelul joncțiunii esogastrice vindecându-se în decurs de trei zile de la producere (23).

Tratament

Tratamentul medical este cel suportiv (corectarea pierderilor de sânge); transfuzia de sânge este rar necesară.

Tratamentul endoscopic include o varietate de tehnici – electrocoagularea multipolară, injecțiile locale cu adrenalină 1/10.000 sau polidocanol 1%, *heater* probă etc., toate dovedindu-se eficace (33).

Tratamentul chirurgical – sutura leziunii – este foarte rar necesar (34).

Bibliografie

1. Sehgal VN, Jain VK, Bhattacharya SN et al. Esophageal web in generalized epidermolysis bullosa. Int J Dermatol 1991; 30: 51-52.

2. McKinley MJ, Eisner TD, Fisher ML et al. Multiple rings of the esophagus associated with gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1996; 91: 574-576.

3. Chen MTM, Ott DJ, Donati DL et al. Correlation of lower esophageal mucosal ring and lower esophageal sphincter pressure. Dig Dis Sci 1994; 39: 766-769.

4. Webb WA, McDaniel L, Jones L. Endoscopic evaluation of dysphagia in two hundred and ninety-three patients with benign disease. Surg Gynecol Obstet 1984; 158: 152-156.

5. Klein MD et al. Schatzki ring in a newborn. Pediatrics 1987; 68: 884-886.

6. Ott DJ, Gelfand DW, Wu WC et al. Esophagogastric region and its rings. AJR 1984; 142: 281-283.

7. Groskreutz JL, Kim CH. Schatzki's ring: Long term results following dilatation. Gastrointest Endosc 1990; 36: 479-483.

8. Burdick JS, Venu RP, Hogan WJ. Cutting the defiant lower esophageal ring. Gastrointest Endosc 1993; 39: 616-619.

9. Wu WC. Esophageal rings and webs. In: Castell DO ed. *The esophagus,* 2nd ed. Boston: Little Brown 1995: 337 - 43.

10. Younes Z, Johnson DA. The Spectrum of Spontaneous and Iatrogenic Esophageal Injury. Perforation, Mallory-Weiss Tears, and Hematomas. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 306-317.

11. Lee J, Lieberman D. Complications related to endoscopic hemostasis techniques. Gastrointest Endosc Clin North Am 1996; 6: 305-22.

12. Schauer PR, Meyers WC, Eubanks S, Norem RF, Franklin M, Pappas TN. Mechanisms of gastric and esophageal perforations during laparoscopic Nissen fundoplication. Ann Surg 1996; 223: 43-52.

13. Tezel A, Sahin T, Kosar Y, Oguz D, Sahin B, Cumhur T. Esophageal perforation due to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endoscopy 1998; 30: S2-3.

14. Ku PKM, Tong MCF, Ho KM, Kwan A, van Hasselt CA. Traumatic esophageal perforation resulting from endotracheal intubation. Anesth Analg 1998; 87: 730-1.

15. Pasricha PJ, Fleischer DE, Kalloo AN. Endoscopic perforations of the upper digestive tract: a review of their pathogenesis, prevention and management. Gastroenterology 1994; 106: 787-802.

16. Buecker A, Wein BB, Neuerburg JM, Guenther RW. Esophageal perforation: comparison of use aqueous and barium-containing contrast media. Radiology 1997; 202: 683-6.

17. Reeder LB, DeFilippi VJ, Ferguson MK. Current results of therapy for esophageal perforation. Am J Surg 1995; 169: 615-7.

18. Wang N, Razzouk AJ, Safavi A et al. Delayed primary repair of intrathoracic esophageal perforation: is it safe ? J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 114-21.

19. Molina EG, Stollman N, Grauer L, Reiner DK, Barkin JS. Conservative management of esophageal nontransmural tears following pneumatic dilation for achalasia. Am J Gastroenterol 1995; 91: 15-8.

20. Luostarinen M, Isolauri J. Esophageal perforation and caustic injury: approach to instrumental perforations of the esophagus. Diseases of the Esophagus 1997; 10: 86-89

21. Iannettoni MD, Vlessis AA, Whyte RI, Orringer MB. Functional outcome after surgical treatment of esophageal perforation. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1606-10.

22. Derbes VJ, Mitchel RE. Herman Boerhaave's "Atroci nec descripti prius, morbi historia": First translation (from original Latin, 1724) of the classic case report of rupture of esophagus, with annotations. Bull Med Libr Assoc 1955; 43: 217-219.

23. Johnson DA. Esophageal trauma: perforation, Mallory-Weiss tear, hematoma. In: Brant LJ ed. Clinical *Practice of Gastroenterology.* Philadelphia: Churchill Livingstone 1999: 105-114.

24. Spiro HM. Pressure Rupture of the Esophagus (Boerhaave's Syndrome). In: Spiro HM ed. *Clinical gastroenterology,* fourth edition. New York: McGraw-Hill, Inc 1993: 87-89.

25. Henderson JAM, Peloquin AJM. Boerhaave revisited: Spontaneous esophageal perforation as a masquerader. Am J Med 1989; 84: 559-563.

26. Cappell MS, Sciales C, Biempica L. Esophageal perforation at a Barrett's ulcer. J Clin Gastroenterol 1989; 11: 663-5.

27. Yamaoka K, Takenawa H, Tajiri K et al. A case of esophageal perforation due to a pill-induced ulcer successfully treated with conservative measures. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1044-5.

28. Cronstedt JL, Bouchama A, Hainau B, Halim M, Khouqeer F, al Darsouny T. Esophageal perforation in herpes simplex esophagitis. Am J Gastroenterol 1992; 87: 124-7.

29. Graeber GM et al. A comparison of patients with endoscopic esophageal perforations and patients with Boerhaave's syndrome. Chest 1987; 92: 995-996.

30. Graham DY, Schwartz JT. The spectrum of Mallory-Weiss tears during endoscopy: a report of seven cases. Endoscopy 1992;1:387-400.

31. Naveau S, Perrier C, Mory B. Hémostase endoscopique des hémorragies ulcéreuses gastroduodénales. Méta-analyse des essais randomisés. Gastroenterol Clin Biol 1991;15:580-7.

32. Kovaes JOG, Jensen DM. Endoscopic diagnosis and treatment of Mallory-Weiss tears. Gastrointest Endosc Clin N Am 1991;24:262-265.

33. Duchmann JC, Finet L, Brazier F, Dupas JL. Traitement endoscopique des syndromes de Mallory-Weiss hémorragiques. Gastroenterol Clin Biol 1995;19:644-645.

34. Harris JM, Di Palma JA. Clinical signifiance of Mallory-Weiss tears. Am J Gastroenterol 1993;88:2056-8.

III

STOMACUL ȘI DUODENUL

ONTOGENEZA ȘI ANATOMIA STOMACULUI ȘI DUODENULUI

Liviu Vlad

Stomacul

Tubul intestinal primitiv are trei porțiuni: anterioară, mijlocie și posterioară. Stomacul ia naștere din porțiunea anterioară.

Inițial, intestinul primitiv are o simplă structură tubulară, pentru ca pe urmă, spre mijlocul săptămânii a 4-a, să schițeze o ușoară dilatare, care va fi viitorul stomac. Dilatația este fusiformă și la început este orientată în plan sagital. Această dilatație începe să crească, lărgindu-se în sens dorsoventral. În următoarele 2 săptămâni marginea dorsală a stomacului primitiv crește mai rapid, prefigurând marea curbură gastrică. Pe măsură ce volumul stomacului primitiv crește, se va produce rotația în sens orar cu 90° în jurul axului său longitudinal. Efectele acestei rotații vor contribui la apariția morfologiei gastrice viitoare. Marginea ventrală (mica curbură) se deplasează spre dreapta, iar marginea dorsală (marea curbură) se va deplasa spre stânga. Ca urmare a încheierii acestei rotații, fața din stânga va deveni fața ventrală a stomacului, iar cea din dreapta va deveni fața dorsală. Înaintea producerii rotației, extremitatea cranială și cea caudală a stomacului erau situate în plan median. Ca urmare a rotației și a creșterii inegale a celor două curburi, porțiunea cranială (regiunea fundică) se deplasează spre stânga și ușor caudal, pe când porțiunea caudală (regiunea antro-pilorică) se deplasează spre dreapta și ușor în sens cranial. După încheierea rotației stomacul își dobândește forma finală, cu axul lung al organului situat aproape transversal față de axul sagital al corpului. Ca urmare a rotației, avem explicația de ce vagul stâng va asigura inervația feței anterioare gastrice, iar vagul drept inervația feței posterioare a stomacului (1).

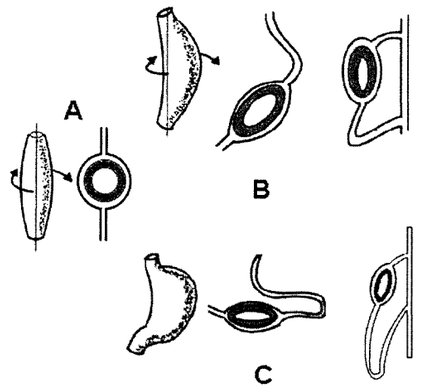


Fig. 1. Schimbările de poziție ale stomacului în perioada intrauterină: A – săptămâna a 4-a, dilatația gastrică situată în axul longitudinal; B – rotația gastrică cu 90°, stomacul se situează în plan frontal; C – stomacul în poziție anatomică, formarea bursei omentale.

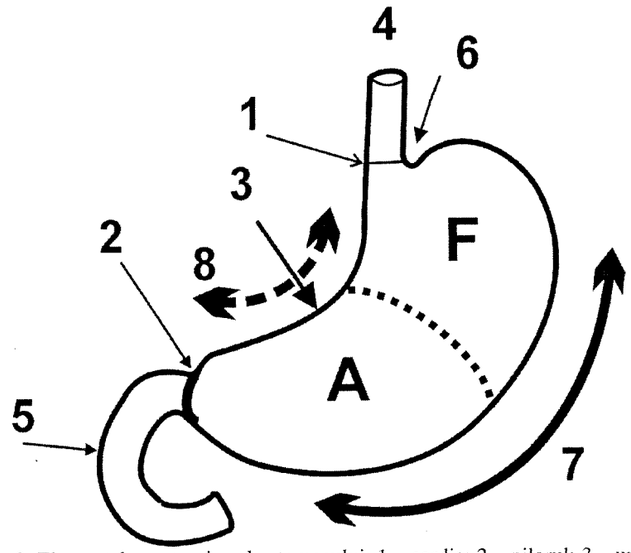


Fig. 2. Elementele anatomice ale stomacului: 1 – cardia; 2 – pilorul; 3 – unghiul gastric; 4 – esofagul; gastric; 5 – duodenul; 6 – unghiul lui His; 7 – marea curbură; 8 – mica curbură; A – antrul gastric; F – regiunea fundico-corporeală.

Mezenterul dorsal, prin care stomacul este atașat de peretele dorsal al abdomenului, va da naștere la mezogastrul dorsal. Ca urmare a rotației, acest mezou va fi deplasat mult spre stânga și va forma limita stângă a bursei omentale. Mezoul anterior atașează stomacul la ficat și peretele abdominal anterior, iar la încheierea rotației și dezvoltării gastrice va forma micul epiplon (ligamentul gastrohepatic), limita anterioară a bursei omentale (fig. 1).

Bursa omentală este o cavitate retrogastrică situată transversal între stomac și peretele posterior al abdomenului. La început bursa omentală are două largi recesuri la extremitatea sa cranială și cea caudală. Cel de la extremitatea cranială se va închide, ca urmare a dezvoltării diafragmului; singura formațiune persistentă care-l va mai aminti va fi recesul superior (Moore) (2). Pe măsura creșterii și dezvoltării gastrice, bursa omentală se lărgește, recesul său caudal fiind foarte larg, situat între foițele mult alungite ale mezogastrului dorsal. Cele patru foițe ale acestei formațiuni vor fuziona, iar recesul inferior va dispărea, rezultând marele epiplon. Singura comunicare a bursei omentale cu marea cavitate peritoneală se va face prin hiatul lui Winslow, situat posterior față de marginea liberă a micului epiplon (3).

Anatomia

Stomacul este ușor de recunoscut grație formei sale piriforme, fiind cel mai proximal organ abdominal al tractului digestiv. El ocupă cea mai mare parte a regiunii subfrenice stângi, denumită și loja gastrică. Capacitatea stomacului este evaluată la cca 1-1,5 l. Proximal, stomacul este atașat de esofag prin cardie, iar distal pilorul constituie limita cu duodenul.

Cardia nu are un sfincter anatomic individualizat, pe când pilorul este prevăzut cu un sfincter anatomic evident. Joncțiunea esogastrică este relativ fixă, pe când cea pilorică este mai mobilă. Descriptiv, rezervorul gastric are 2 mari porțiuni: una verticală – regiunea fundico-corporeală – și alta orizontală – regiunea antropilorică. Regiunea corporală cuprinde marea masă a celulelor parietale, fiind limitată în dreapta de mica curbură, iar în stânga de marea curbură. Limita dintre corp și antru este marcată de unghiul gastric, punctul unde mica curbură devine brusc, din verticală, orizontală. Un alt unghi important este unghiul lui His, format de fundul gastric și marginea stângă a esofagului (fig. 2).

Raporturile

Fața posterioară este parțial acoperită de lobul stâng hepatic, de diafragm și grilajul costal stâng, iar o mică porțiune vine în raport direct cu peretele abdominal anterior. Inferior (caudal), prin intermediul ligamentului gastrocolic, vine în raport cu colonul transvers, iar posterior raporturile sunt multiple cu: pancreasul, capsula renală stângă, flexura colică stângă, splenică, lobul caudat hepatic, stâlpii diafragmului, vasele și nervii din spațiul retroperitoneal. Ligamentul gastrohepatic sau micul epiplon fixează mica curbură de ficat, iar ligamentul gastrosplenic marea curbură de splină.

Constituția anatomică

Peretele gastric este constituit din patru straturi tisulare.

Stratul seros superficial este de fapt mezoteliul peritoneului visceral, care se conectează de stomac printr-un strat subțire conjunctivo-vascular.

Stratul muscular al stomacului este în mod particular foarte puternic, pentru a asigura pasajul bolului alimentar. Musculoasa gastrică se constituie din trei straturi: unul superficial, al fibrelor longitudinale, unul mijlociu, al fibrelor circulare (a căror condensare formează sfincterul piloric) și unul profund, al fibrelor oblice sau plexiforme.

Submucoasa este groasă, fiind constituită dintr-un țesut conjunctiv fibrocelular, bogat în fibre elastice, și o importantă rețea arterio-venoasă profundă, în conexiune cu rețeaua vasculară a mucoasei.

Mucoasa este separată de submucoasă prin *musculara mucoasei,* care este formată din fibre musculare netede. Mucoasa este constituită dintr-un epiteliu unistratificat care repauzează pe un corion vascular, lamina propria. Spre lumen epiteliul formează cripte, la baza cărora se invaginează profund în lamina propria, pentru a forma glande. Acestea se deschid în fundul criptelor printr-o zonă îngustată, denumită coletul glandei, care este zona de regenerare și proliferare mitotică. Epiteliul criptic superficial este constituit din celule mucoase juxtapuse și legate între ele prin punți de joncțiune apexiană. Mucusul secretat prin exocitoză protejează mucoasa de acțiunea acidității gastrice. El reprezintă componenta alcalină a secreției gastrice, având rol de tampon al acidității. La nivelul cardiei, tranziția între mucoasa esofagiană de tip malpighian și cea gastrică unistratificată este bruscă.

La nivelul mucoasei antrale criptele sunt largi și mai profunde, iar glandele mai puțin dezvoltate și de tip mucos. Unghiul gastric este considerat ca un punct anatomic delimitant între joncțiunea corporeo-antrală, fiind o demarcație între zona acido-secretorie a corpului gastric și zona muco- și gastrino-secretorie a antrului. Limita de demarcație nu este netă, ea fiind variabilă de la individ la individ și mai ales cu vârsta. Zona de tranziție între cele două tipuri de mucoasă are tendința de a se deplasa cranial spre zona proximală pe măsură ce subiectul înaintează în vârstă, la bătrâni putându-se extinde până la câțiva centimetri de joncțiunea esogastrică. La nivel fundico-corporal criptele sunt numeroase, scurte și mai înguste (fig. 3).

La nivelul glandelor fundice se găsesc două tipuri celulare principale:

- celulele parietale, cele mai numeroase, fiind adaptate pentru transferul activ al protonilor și al Cl^-. Aceste celule au numeroase mitocondrii și un complex membranar apexian, care suferă diverse modificări, în funcție de starea lor de stimulare; tubulovezículele din faza de repaus se transformă în canalicule intracitoplasmatice mărginite de numeroase microvilozități;
- celulele peptice sunt răspândite în zona de la baza glandelor, având caracteristici ultrastructurale de tip seros. Granulațiile de zimogen apexian ale acestor celule conțin hidrolaze ce se vor regăsi în secreția gastrică, mai ales pepsinogenul, care se va activa în pepsină pe măsura scăderii pH-ului gastric (4).

La nivel antral, criptele sunt înalte și înguste. Glandele antrale sunt scurte și tubular ramificate, majoritatea celulelor fiind de tip mucos (fig. 4).

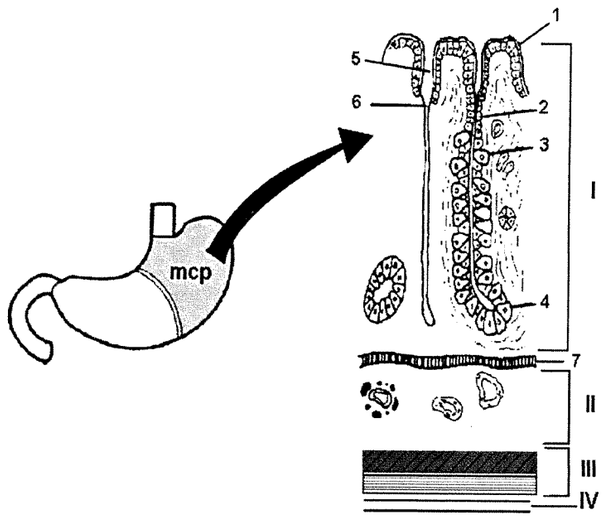


Fig. 3. Secțiune la nivelul regiunii fundico-corporeale:
1 – epiteliu; 2 – celule mucoase; 3 – celula parietală; 4 – celula peptică; 5 – cripta glandei; 6 – coletul glandei (zona de proliferare); 7 – musculara mucoasei: I – mucoasa; II – submucoasa; III – musculoasa; IV – seroasa (peritoneul visceral).

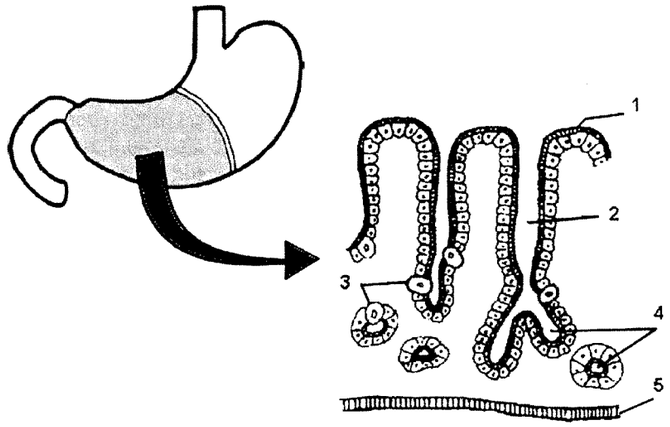


Fig. 4. Secțiune la nivelul antrului gastric:
1 – epiteliu; 2 – cripta glandei; 3 – celule endocrine (celule G); 4 – glande antrale;
5 – musculara mucoasei.

Caracteristica citologică cea mai importantă este prezența unui mare număr de celule endocrine (5). Celula G este cea mai cunoscută. Ea sintetizează și secretă gastrina. În afara celulelor G, la ora actuală se mai cunosc 6 tipuri de celule endocrine: celulele D secretă somatostatina. Celulele EC (enterocromafine) secretă serotonină. Probabil că celulele D și EC mai secretă și alte peptide, cu funcție încă necunoscută. Celulele ECL *(enterocromafin like),* celulele P, D și X au fost identificate, dar rolul lor funcțional nu este încă elucidat, intervenind probabil în reglarea secreției și a motilității gastrice. Examinările de citometrie din biopsiile de mucoasă gastrică arată următoarea distribuție cantitativă a diverselor tipuri: celule parietale 13%, celule peptice 44%, celule mucoase 40%, iar celulele endocrine 3%.

Vascularizația

Arterele

Stomacul este porțiunea cel mai bogat vascularizată a tubului digestiv. Irigația arterială a stomacului este asigurată în principal de trunchiul celiac, prin patru ramuri principale: arterele gastrică stângă și dreaptă pentru mica curbură și arterele gastroepiploice dreaptă și stângă pentru marea curbură.

Irigația stomacului proximal poate fi suplinită în bună parte prin artere diafragmatice inferioare și prin vasele scurte ce vin dinspre splină. Rețeaua anastomotică între aceste artere este deosebit de bogată, fapt ce explică în practică deosebita rezistență a stomacului la ischemie, el păstrându-și vitalitatea chiar și în cazul ligaturilor chirurgicale ale tuturor celor patru pediculi vasculari principali (fig. 5).

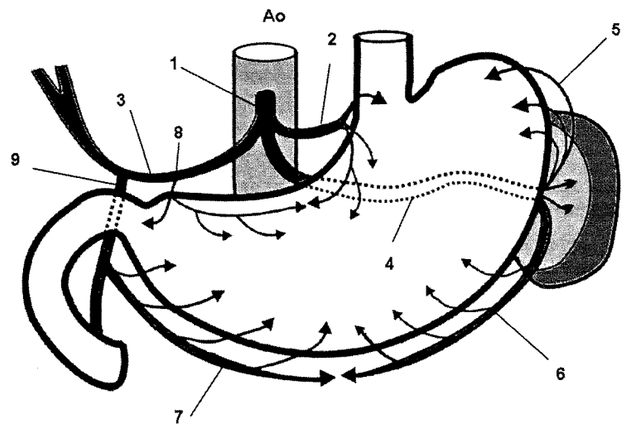


Fig. 5. Aorta: 1 – trunchiul celiac; 2 – artera gastrică stângă; 2 – artera hepatică; 4 – artera splenică; 5 – arterele scurte; 6 – artera gastroepiploică stângă; 7 – artera gastroepiploică dreaptă; 8 – artera gastrică dreaptă; artera gastroduodenală; 9 – artera gastroduodenală.

Venele

Circulația venoasă gastrică este paralelă și omonimă cu cea arterială. Sistemul venos se drenează în vena portă. Vena gastrică stângă se drenează în vena poartă, cea gastroepiploică dreaptă în vena mezenterică superioară, iar vena gastroepiploică stângă în vena splenică. La nivelul stomacului există o rețea anastomotică extinsă de tip portocav. Acest fapt este pe deplin atestat de regresiunea varicelor gastrice și esofagiene după derivațiile portosistemice.

Circulația limfatică

Are importanță pentru înțelegerea metastazării cancerului gastric. Sistematizarea acesteia diferă conceptual, după școala anglo-saxonă și după cea japoneză.

Școala anglo-saxonă împarte stomacul în 4 zone de drenaj corespunzătoare irigației sangvine (fig. 6A). Zona I este situată de-a lungul ligamentului gastrocolic și drenează porțiunea pilorică dinspre marea curbură. Zona II-a, situată în ligamentul gastrocolic și gastrosplenic, drenează jumătatea proximală a marii curburi, iar de aici drenajul se face spre ganglionii pancreatosplenici și aortici. Zona III-a drenează aproximativ cele 2/3 proximale ale micii curburi și parțial zona paraesofagiană a marii curburi, urmând calea arterei gastrice stângi spre ganglionii periesofagieni. Zona IV-a este situată deasupra pilorului și merge de-a lungul arterei hepatice spre ganglionii paraaortici (6,7). Cu toată această sistematizare, metastazarea este imprevizibilă, fapt explicabil în parte prin existența unei bogate rețele anastomotice limfatice intraparietale mucoase și submucoase.

Școala japoneză a lărgit și a stratificat această clasificare. Sunt descrise 16 stații limfoganglionare în relație cu sediul tumorii gastrice primare. Fig. 6B redă clasificarea japoneză a stațiilor ganglionare (8,9,10).

Inervația

Este intrinsecă (plexurile lui Meissner și Auerbach) și extrinsecă. Cea din urmă este asigurată de parasimpaticul colinergic, reprezentat de nervii vagi, și simpaticul adrenergic, reprezentat de nervii splanhnici. Nervul vag își are originea în nucleul dorsal al vagului din planșeul ventriculului al IV-lea; după ce traversează un lung traiect cervical și intratoracic ajunge la nivelul joncțiunii esogastrice prin trunchiuri nervoase, de obicei distincte: vagul stâng – anterior și vagul drept – posterior.

Vagul stâng dă imediat sub cardia o ramură hepatică și se continuă de-a lungul micii curburi prin nervul lui Latarjet; ramura antropilorică se va conserva în cursul vagotomiilor supraselective. Vagul drept, situat posterior, dă o ramură pentru plexul celiac, apoi se continuă pe fața posterioară a micii curburi. Inervația simpatică provine din fibrele lanțului T5-T10, care ajung la ganglionul celiac prin nervii splahnici. Fibrele postganglionare se distribuie la stomac de-a lungul vaselor (fig. 7).

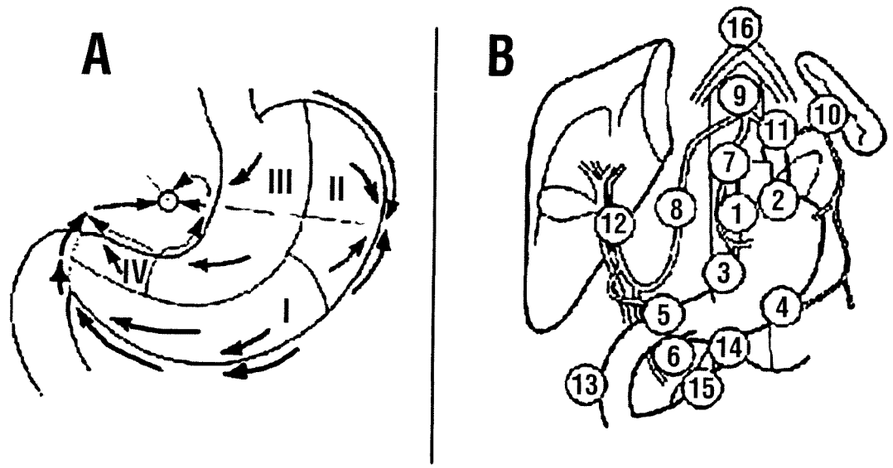


Fig. 6. Limfaticele stomacului: A) Zonele de drenaj limfatic ale stomacului (școala anglo-saxonă); B) Stațiile limfatice gastrice (clasificarea japoneză) Grupul I: 1,2 – ggl. paracardiali; 3 – ggl. micii curburi; 4 – ggl. marii curburi; 5 – ggl. suprapilorici; 6 – ggl. subpilorici. În grupul II sunt ggl. de-a lungul arterelor gastrice principale: 7 – ggl. gastricei stângi; 8 – ggl. a. hepatice; 9 – ggl. trunchiului celiac; 10,11 – ggl. arterei splenice. Grupul III: 12 – ggl. hepato-duodenal; 13 – ggl. retropancreaticocefalici; 14 – ggl. de la rădăcina mezenterului; 15 – ggl. paraaortici.

Duodenul

Ontogeneză

Dezvoltarea duodenului începe în prima parte a săptămânii a 4-a a vieții intrauterine. Duodenul se dezvoltă din: porțiunea caudală a intestinului anterior, din porțiunea cranială a intestinului mijlociu și din mezenchimul splanhnic atașat acestor porțiuni endodermale ale intestinului primitiv. Unirea celor două părți constitutive se face distal de la vărsarea căii biliare principale. Duodenul în dezvoltare crește rapid și apare sub forma unei anse semicirculare, orientate în sens ventral. Pe măsură ce se produce rotația stomacului, ansa duodenală se orientează spre dreapta și devine retroperitoneală. Pentru originea dublă a duodenului din intestinul anterior și cel mijlociu pledează vascularizația duodenului, care provine atât din trunchiul celiac (intestinul anterior), cât și din artera mezenterică (intestinul mijlociu), vase care irigă aceste porțiuni ale intestinului primitiv. Din cauza proliferării celulelor epiteliale, lumenul duodenal se strâmtează până la închiderea sa temporară completă, prin săptămâna 5-6-a a vieții intrauterine. La sfârșitul perioadei embrionare (primele 3 luni) duodenul se vacuolizează datorită regenerării epiteliale, lumenul său repermeabilizându-se. Tot cam în această perioadă dispare progresiv mezoul duodenal ventral (fig. 8).

Lipsa repermeabilizării sau repermeabilizarea parțială va da naștere la stenozele duodenale congenitale. Majoritatea acestor stenoze se localizează la nivelul D3 și D4. Conținutul gastric va crește prin acumularea secreției de bilă, deoarece abușarea coledociană se face cranial de stenoză. Ocluzia completă a lumenului duodenal, prin lipsa totală a repermeabilizării, va produce atreziile duodenale. În marea majoritate, atreziile sunt situate distal față de punctul vărsării coledocului în duoden. Atrezia duodenală poate fi o anomalie izolată, sau se asociază cu alte anomalii congenitale severe, cum ar fi: sindromul Down, pancreasul inelar, cardiopatiile congenitale și malformațiile anorectale. Hidroamniosul poate, de asemenea, să apară, deoarece atrezia duodenală împiedică absorbția normală a lichidului amniotic la nivelul intestinelor (12).

Anatomia

Duodenul este prima porțiune a intestinului – în cea mai mare parte fixă și retroperitoneală. Forma duodenului diferă de la individ la individ, fiind semicirculară în „C" sau „în potcoavă". Anatomic descriptiv și cu raporturi topografice variabile, duodenul are 4 porțiuni (fig. 9).

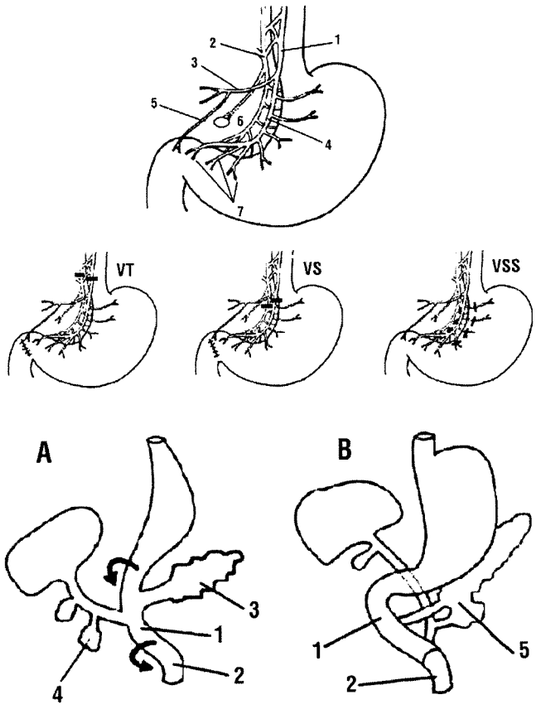


Fig. 7. (11) Inervația vagală a stomacului și principalele tipuri de vagotomie:
1 – vagul stâng; 2 – vagul drept; 3 – ramura hepatică a vagului stâng; 4 – nervul micii curburi (Latarjet); 5 – ramura pilorică; 6 – ramura vagului drept pentru ganglionul celiac; 7 – *crow foot* (ramurile terminale antrale ale vagului stâng). VT – vagotomia tronculară; VS – vagotomia selectivă; VSS – vagotomia supraselectivă.

Fig. 8. Ontogeneza duodenului
A – săptămâna a 5-a; B – săptămâna a 6-a; 1 – intestinul anterior; 2 – intestinul mijlociu; 3 – mugurele pancreatic dorsal, 4 – mugurele pancreatic ventral; 5 – mugurele pancreatic fuzionat (ventral + dorsal).

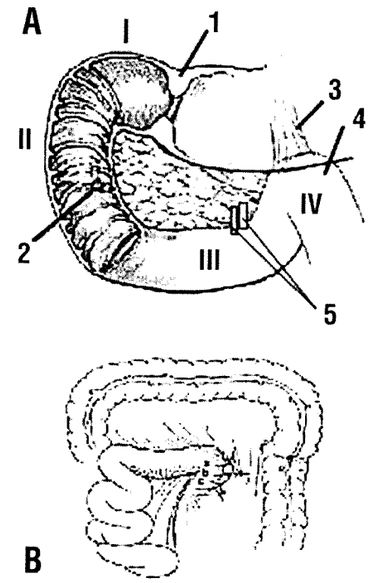


Fig. 9. Porțiunile și raporturile duodenului
A – porțiunile duodenului I, II, III, IV; 1 – pilorul; 2 – papila Vater; 3 – ligamentul lui Treitz; 4 – unghiul duodeno-jejunal; 5 – vasele mezenterice superioare. B – fosetele paraduodenale (a,b,c).

D1 – prima porțiune – continuă pilorul, are un traiect ascendent și antero-posterior de la pilor spre colul veziculei biliare. Capătul proximal al D1 este mobil, intraperitoneal și are aceleași straturi anatomice constitutive ca și stomacul. Porțiunea distală a D1 devine retroperitoneală și are raporturi cu calea biliară principală, vena portă, artera gastroduodenală și vena cavă inferioară.

D2 – porțiunea a doua – este descendentă și se situează înapoia mezocolonului transvers și înaintea rinichiului drept și a venei cave inferioare. Marginea stângă este atașată de capul pancreatic cu care constituie o masă comună, chirurgical neseparabilă. Pe această margine, se deschid calea biliară principală și canalul excretor pancreatic (canalul Wirsung) într-o zonă anatomică denumită fereastra duodenală.

D3 este o porțiune orizontală, situată submezocolic, iar marginea sa cranială vine în contact cu procesul uncinat al pancreasului. Traiectul acestei porțiuni este orizontal și ușor ascendent spre stânga. Se situează anterior față de vena cavă inferioară și posterior față de vasele mezenterice superioare (arteră, venă).

D4 este o porțiune ascendentă, care încrucișează anterior coloana lombară și aorta. Uneori poate acoperi originea arterei mezenterice inferioare din aortă. Peritoneul de acoperământ al D4 prezintă pliuri și recesuri, care constituie fosetele paraduodenale, loc unde se pot produce herniile interne. Duodenul se termină la nivelul unghiului duodeno-jejunal, unde este suspendat de ligamentul lui Treitz. Flexura duodeno-jejunală se situează pe flancul stâng al aortei. Ligamentul Treitz provine din fibrele pilierului stâng al diafragmului și se inserează de obicei pe flexură, fiind situat posterior față de pancreas și vena splenică și anterior față de vena renală stângă.

Constituția anatomică

Straturile constitutive ale duodenului sunt: mucoasa, submucoasa, musculara proprie și seroasa.

Mucoasa – structura mucoasei se schimbă brusc la nivelul pilorului, devenind, dintr-una de tip glandular antral, o mucoasă de tip intestinal. Macroscopic, prezintă vilozități și cripte. Mucoasa D4 este foarte asemănătoare cu cea a jejunului, vilozitățile devenind mai înalte. Porțiunile proximale ale duodenului prezintă vilozități mai plate, mai largi, cu aspect de muguri. Epiteliul este cilindric unistratificat, acoperind vilozitățile și criptele. Lamina propria ocupă mijlocul vilozităților și spațiile dintre cripte. Conține un țesut conjunctiv lax, limfatice, capilare, terminații nervoase și fibre musculare netede, plasmocite, mastocite, limfocite, eozinofile, macrofage, fibroblaști în proporții variabile. La nivelul epiteliului mucoasei duodenale

sunt patru tipuri majore de celule: celule absorbtive, celule mucoase, celulele lui Paneth și celule enteroendocrine.

Submucoasa este constituită din țesut conjunctiv prin care trec capilarele sangvine, limfaticele, terminațiile nervoase. Aici se găsesc glandele lui Brunner care secretă un mucus alcalin, care se varsă la nivelul criptelor.

Muscultura proprie este asemănătoare cu cea a restului tubului digestiv, fiind constituită dintr-un strat profund al fibrelor circulare, înconjurat de un strat al fibrelor longitudinale. Între cele două straturi musculare se găsește plexul mienteric a lui Auerbach.

Seroasa duodenală este similară cu cea gastrică, doar că ea nu acoperă decât parțial diversele porțiuni ale duodenului, o bună parte a duodenului fiind retroperitoneal.

Reînnoirea epitelială a duodenului se petrece la nivelul criptelor. Celulele migrează spre vârful vilozităților și sunt eliberate spre lumen la acest nivel. Migrarea și regenerarea durează aproximativ 6 zile. Proliferarea fibroblastică și migrarea fibroblaștilor spre vârful vilozităților acompaniază îndeaproape reînnoirea epitelială (13).

Irigația sangvină

Arterele

Irigația duodenului are mai multe origini (explicate prin originea embriologică, duodenul provenind din mai multe segmente ale intestinului primitiv) și prezintă, de asemenea, multe variante anatomice.

D1 are irigația asigurată prin a. supraduodenală și prin ramura postero-superioară a arterei gastroduodenale – a. retroduodenală (Edwards, Michel, Wilkie) (14).

D2, D3, D4 sunt irigate de câte o arcadă vasculară anterioară și una posterioară. Din aceste arcade se distribuie ramuri pentru duoden și pentru pancreas. Ramurile destinate duodenului se numesc ramuri drepte *(arteriae rectae)*, multe dintre ele parcurgând interiorul pancreasului. În constituția arcadelor vasculare intră patru artere. Arterele ce irigă porțiunea superioară provin din arterele pancreatico-duodenale superioare anterioare și posterioare. Acestea provin din artera gastroduodenală și se distribuie la nivelul marginii superioare a pancreasului la fața ventrală și la cea dorsală a blocului duodeno-pancreatic. Aceste două arcade superioare se anastomozează în plin lumen cu cele două artere pancreaticoduodenale inferioare anterioară și posterioară, care provin din artera mezenterică superioară. Pentru D3 și D4 arterele provin din prima ramură jejunală a mezentericii superioare, iar alteori separat dintr-un trunchi comun, originar din mezenterica superioară. Chirurgical, se va evita legarea tuturor arcadelor, chirurgul având libertatea de a lega numai o arcadă, pe cea superioară sau pe cea inferioară, pentru a evita necroza duodeno-pancreatică consecutivă a teritoriului ischemiat.

Venele

Venele D1 și cele ale regiunii postpilorice sunt tributare venelor gastroepiploice drepte. Restul porțiunilor duodenului respectă distribuția arterială, trunchiul venos situându-se de obicei într-un plan mai superficial față de arteră.

Limfaticele

Limfaticele duodenului constituie de obicei o rețea bogată. Colectoarele se constituie într-un trunchi anterior și altul posterior. Ele se drenează apoi spre marginea stângă a potcoavei duodenale pentru a se distribui la ganglionii limfatici pancreatico-duodenali anteriori și posteriori.

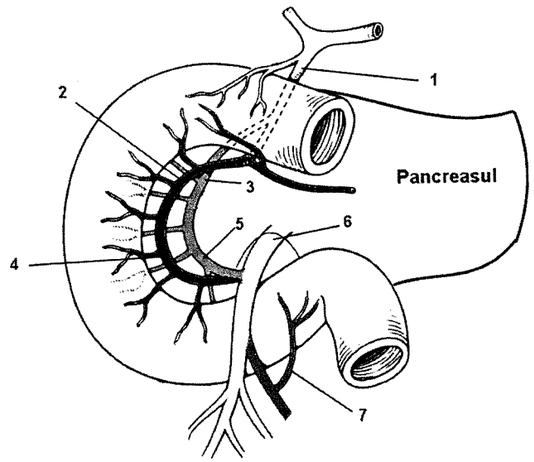


Fig. 10. Vascularizația duodenului:
1 – artera gastroduodenală; 2 – artera pancreatico-duodenală superioară și anterioară; 3 – artera pancreatico-duodenală superioară și posterioară; 4 – artera pancreatico-duodenală inferioară și anterioară; 5 – artera pancreatico-duodenală inferioară și posterioară, 6 – artera mezenterică superioară; 7 – ultima ramură duodenală a arterei mezenterice superioare.

Inervația

Este constituită din plexurile intrinseci ale lui Meissner (submucos) și mienteric (între stratul muscular circular și cel longitudinal) a lui Auerbach. Inervația extrinsecă este asigurată, în marea majoritate a cazurilor, de ramuri provenite din ramura hepatică a vagului stâng, iar cea simpatică din ramurile postganglionare ale ganglionului celiac și plexul solar.

Bibliografie

1. Moore KL, Persaud TVN. The developing Human. Clinically oriented embriology. Philadelphia: W.B. Saunders 1993; 238- 239.

2. Moore KL. Clinically oriented anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins 1992.

3. Moore KL, Persaud TVN. Before we are born. Essentials of Embriology and Birth Defects. Philadelphia: W.B. Saunders 1998; 257- 260.

4. Rubin W, Ross LL, Sleisenger MH, Jeffries GH. The normal human gastric epithelia: a fine structural study. Lab Invest 1968; 45: 354-361.

5. Rubin W. Endocrine cells in the normal human stomach: a fine structural study. Gastroenterology 1972; 63: 784-789.

6. Hermanek P, Sobin LH eds. TNM classification of malignant tumors. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1987; 43-46.

7. Dempsey DT, Ritchie WP. Anatomy and physiology of the stomach. In: *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. Philadelphia: WB Saunders 1990; Vol 2, 3-14.

8. Japanese Research for Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. Jpn J Surg 1981; 11: 127-139.

9. Nishi M, Nakajima T, Kajitani T. The Japanese Research Society for Gastric Cancer – The general rules for gastric cancer study and an analysis of treatment results based on the rules. In: Preece PE, Cuschieri A, Wellwood JM eds. *Cancer of the Stomach.* London: Grune & Stratton 1986; 107-121.

10. Maruyama K, Miwa K. Japanese staging system for gastric cancer. Evaluation and documentation of tumor extension. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 63-68.

11. Skandalakis GE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1995; 304-310.

12. Moore KL, Persaud TVN. Before we are born. Essentials of Embriology and Birth Defects, Philadelphia: W.B. Saunders 1998; 261-263.

13. MacDonald WC, Trier JS, Everett NB. Cell proliferation and migration in the stomach, duodenum, and rectum of man: radioauthographic studies. Gastroenterology 1964; 46: 405-411.

14. Skandalakis GE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1995; 313.

ANOMALII DE DEZVOLTARE A STOMACULUI ȘI DUODENULUI

Liviu Vlad

Anomalii de dezvoltare a stomacului

Microgastria

Este o anomalie severă de dezvoltare, fiind caracterizată printr-o hipoplazie sau uneori prin absența totală a stomacului, denumită *agastrie*. Etiologia nu este cunoscută, anomalia datorându-se unui defect în embriogeneză, într-o perioadă anterioară primelor 4 săptămâni postconcepție. Defectul constă în lipsa de dilatare a intestinului primitiv fără diferențiere, sau rotație. În agastria pură, stomacul nu există, esofagul se continuă cu duodenul. În literatură a fost descris un singur caz de agastrie, restul de 22 de cazuri colectate reprezentând diverse forme de microgastrie (1). Hipoplazia gastrică se asociază cu alte malformații, realizând *sindromul Ivemark* (asplenie, defecte congenitale cardiace, *situs inversus* parțial). Spectrul asociațiilor malformative asociate cu hipoplazia gastrică este foarte larg și include: megacolonul congenital, anomalii ale lobulației pulmonare, anoftalmia, chisturi encefalice, criptorhidia, uterul bicorn, fuziune splenogonadică, lipsa rinichilor, rinichi în potcoavă, diverse defecte cardiace (2,3). Microgastria a mai fost descrisă și în asociație cu diverse anomalii ale membrelor, cum ar fi: lipsa ulnei sau a radiusului, hipoplazia tenară etc. (4).

Malformația este de cele mai multe ori incompatibilă cu viața – majoritatea purtătorilor acestei anomalii mor în primele luni după naștere. Clinic, majoritatea nou-născuților cu microgastrie prezintă vărsături imediat după naștere, malnutriție și anemie. S-au descris cazuri în care stomacul asemănător celui primitiv (ușoară dilatație situată pe linia mediană) a fost pus în evidență la vârsta de 6 luni, copilul prezentând o anemie severă și lipsa creșterii ponderale (5). Datorită incompetenței cardiei, refluxul esofagian este prezent, iar esofagul dilatat. Examenul baritat evidențiază un stomac de dimensiuni reduse, vertical, situat în axul median; intestinul se umple rapid și sunt posibile malrotații asociate.

Tratamentul constă în alimentație redusă cantitativ, dar frecventă, și mai ales alimentație parenterală. Dacă episodul inițial a fost surmontat și pacientul supraviețuiește, se poate încerca intervenția chirurgicală, care are ca obiectiv crearea unui rezervor jejunal (un montaj Roux cu dublu lumen) (6).

Teratoamele

Sunt tumori congenitale care conțin în structura lor toate elementele embrionare, putând apărea oriunde în organism. La nivelul stomacului sunt rare (7). Sunt ceva mai frecvente la sexul masculin. Simptomatologia este variabilă, prezentându-se prin hemoragii digestive superioare, semne de ocluzie sau palparea unei mase tumorale. Diagnosticul lor se face adesea în afara copilăriei, la vârsta adultă (8). Asociațiile patologice nu sunt frecvente, iar prognosticul teratoamelor gastrice operate este în general bun.

Tratamentul este chirurgical și impune rezecția tumorii, foarte frecvent fiind necesară gastrectomia totală cu crearea unui rezervor jejunal.

Atrezia și stenoza gastrică

Prin definiție, atrezia este o obstrucție completă a lumenului gastric, iar stenoza o obstrucție parțială a stomacului. Stomacul în clepsidră (sau biloculare gastrică) intră tot în categoria stenozelor congenitale.

Etiologia

Atrezia și stenoza sunt anomalii rare, afectează în mod egal ambele sexe și apar sporadic la indivizi care, în rest, nu mai prezintă alte anomalii. În etiologia acestor anomalii a fost sugerată transmiterea autosomal recesivă (9,10). Printre malformațiile care se asociază cu atrezia gastrică se citează: asocierea atreziei pilorice cu cea a esofagului (11); *sindromul Carmi* – aplazie cutanată congenitală extinsă, atrezie esofagiană, ectropion al pleoapei inferioare (12); epidermoliza buloasă, obstrucția joncțiunii ureterovezicale, hidronefroză (13). Mecanismul embriogenetic al atreziilor gastrice nu poate fi asimilat cu cel al atreziilor esofagiene sau intestinale. La nivelul stomacului nu există procesul de proliferare epitelială și de recanalizare în cursul dezvoltării embrionare, cum este cazul intestinului. Vestigii ale tubului endodermal pot explica cel mult apariția membranelor mucoase antropilorice. Explicația genezei atreziei sau a stenozelor ar fi cicatrizarea consecutivă unor pusee de ulcerație sau inflamație de la nivelul stomacului fetal din perioada sarcinii (14).

Simptomatologia atreziei gastrice poate fi sugerată de vărsăturile nebilioase ale nou-născutului și de o mare cantitate de lichid amniotic la naștere. Radiografia abdominală simplă arată o exprimată distensie gazoasă gastrică, dar fără aer la nivelul intestinelor.

Tratamentul atreziilor gastrice este chirurgical, iar tipul operației depinde de extinderea atreziei. Dacă segmentul atrezic este scurt, excizia mucoasă și piloroplastia pot fi suficiente. Atreziile mai extinse necesită rezecție gastrică de diferite extinderi cu refacerea continuității digestive, fie printr-o gastroduodenostomie, fie printr-o gastrojejunostomie. Dacă intervenția a fost făcută la timp, prognosticul și rezultatele pe termen lung sunt bune.

Membranele și diafragmele mucoase

Sunt formațiuni circulare care nu obstruează complet lumenul, fiind frecvente la nivel antropiloric. Structura membranelor poate conține atât epiteliu scuamos, cât și epiteliu cilindric. Geneza este în legătură cu persistența unor resturi ale tubului endodermal. Simptomatologia este în legătură cu gradul de obstrucție pe care-l determină aceste membrane. Vărsăturile sunt elementul clinic central, ele pot apărea la copilul mic, dar foarte adesea mai târziu în copilărie sau la vârsta adultă. Diagnosticul se face radiologic, evacuarea gastrică este întârziată, porțiunea dintre membrană și pilor putând simula un al doilea bulb duodenal. Tratamentul constă în excizia chirurgicală a membranei, asocierea unei piloroplastii sau a unei rezecții fiind necesară în formele cu obstrucție mai exprimată.

Duplicația gastrică

Este în contiguitate sau în comunicare directă cu stomacul. Duplicația poate avea o structură parietală identică cu a stomacului, conținând toate straturile constitutive: mucoasă, musculoasă, seroasă, fiind complet separată de stomac. Alteori, când comunicarea nu este prezentă, structura epitelială este distrusă sau atrofică. Se asociază frecvent cu alte duplicații ale tractului digestiv. Formele duplicației sunt multiple: de la o reală dublare a întregului esofag sau stomac, până la multiple chisturi intramurale gastrice. Majoritatea duplicațiilor gastrice se localizează la nivelul marii curburi sau în interiorul peretelui gastric anterior sau posterior. Când comunicarea cu tractul digestiv există, deschiderile se pot face în stomac, duoden sau la nivelul unui diverticul Meckel. Duplicația poate surveni izolat, dar și în asociație cu alte malformații, cum ar fi duplicația esofagului sau a intestinului ori unele malformații vertebrale (15). Etiologic, se presupune că momentul inițial al producerii acestei anomalii este rezultatul unei separări anormale a endodermului; când cantitatea de țesut detașată din endodermul primar este mare, țesutul în exces se organizează autonom, realizând duplicarea esofagului sau a stomacului normal (16).

Pacienții cu aceste anomalii devin simptomatici practic la orice vârstă, majoritatea manifestându-se în copilărie. Manifestările clinice sunt polimorfe: masă abdominală palpabilă, sindrom dureros, obstrucție gastrică, hemoragii oculte cu o anemie aparent inexplicabilă, sau hemoragii digestive superioare manifeste (hematemeză/melenă), mai ales când apare ulcerul peptic la nivelul comunicării cu segmentul duplicat. Chisturile intramurale se pot perfora, realizând tabloul peritonitei prin perforație digestivă. Diagnosticul se face prin examen radiologic, bariul umple segmentul duplicat sau chisturile când există comunicare ori evidențiază o compresiune extrinsecă prin masa ce amprentează lumenul. De cele mai multe ori însă, diagnosticul de certitudine se face în cursul laparotomiei. Tratamentul este chirurgical și constă, în cele mai multe cazuri, în excizia segmentului duplicat. Dacă excizia întregului segment este imposibilă, se va practica rezecția gastrică. În caz de perete comun, uneori este suficientă incizia acesteia.

Malpozițiile gastrice

Sunt anomalii în legătură cu poziția și a altor viscere, cum ar fi diversele forme de *situs inversus* sau malpoziții izolate ce interesează numai stomacul.

Situs solitus se caracterizează prin așezarea stomacului în dreapta liniei mediane, polisplenie și cardiopatie congenitală cu șunt stânga-dreapta.

Situs ambiguus este o malpoziție în care viscerele tind spre o situație simetrică, ficatul și stomacul situându-se median cu extindere egală în dreapta și stânga liniei mediane.

Dintre malpozițiile gastrice amintim volvulusul gastric și malpozițiile cardiotuberozitare.

Volvulusul gastric este organo-axial și mezenterico-axial. *Volvulusul organo-axial* se realizează în jurul marii axe a stomacului, nu are gravitate deosebită și corespunde plicaturii gastrice incomplete (volvulare în plan frontal).

Volvulusul mezenterico-axial realizează o rotație perpendiculară pe axul marii curburi. Antrul devine anterior și superior, iar marea tuberozitate devine posterioară și inferioară, torsiunea antrenând o ocluzie gastrică la ambele extremități (cardie și pilor). Torsiunea se manifestă la orice vârstă, realizează un tablou de obstrucție gastrică, iar persistența strangulării poate determina necroză gastrică și peritonită prin perforație. Această situație reclamă o intervenție chirurgicală de urgență.

Malpozițiile cardiotuberozitare se manifestă prin refluxul gastroesofagian cu asocierea unor grade diferite de esofagită peptică. *Sindromul Roviralta* se caracterizează prin asocierea unei hernii hiatale cu o stenoză hipertrofică a pilorului.

Defectele parietale ale stomacului

Sunt consecința hipo- sau aplaziei musculaturii gastrice. Ele trebuie distinse de diverticulii gastrici și de atrofia cu subțiere a peretelui gastric, secundare stenozei hipertrofice a pilorului. Defectele musculare pot interesa diverse straturi ale musculaturii gastrice, cu absența completă sau absența pe arii circumscrise. 60% dintre aceste defecte sunt localizate la nivelul marii curburi, restul la nivelul peretelui anterior sau posterior (17). Defectele musculaturii gastrice se datorează formării deficitare a mioblaștilor. Localizarea lor predilectă la nivelul marii curburi se explică prin deficiența ce rezultă aici, ca urmare a creșterii rapide embriogenice a musculaturii gastrice în această arie. Un alt mecanism etiologic incriminat ar fi suferința fetală la naștere, care determină ruptura musculară gastrică de origine vasculară. Ruptura ariei atrofiate se face destul de precoce, fiind întâlnită de la primele 12 ore până la două săptămâni după naștere. Tabloul clinic se caracterizează prin: distensie abdominală excesivă, rapid instalată, contractură musculară, vărsături, dispariția zgomotelor intestinale. Distensia exagerată prin ascensiunea diafragmului poate limita mișcările respiratorii și determina cianoză. Diagnosticul radiologic se face prin evidențierea pneumoperitoneului. Tabloul clinic descris impune o intervenție chirurgicală de urgență, iar laparotomia confirmă diagnosticul.

Stenoza hipertrofică a pilorului

Hipertrofia musculaturii de la nivelul pilorului determină o îngustare a lumenului, realizând o obstrucție pilorică cu consecințe serioase asupra alimentării normale.

Stenoza hipertrofică neonatală a pilorului are o incidență de 1 caz la 150 de nașteri pentru sexul masculin și de numai 1 caz la 750 de nașteri pentru sexul feminin (18). Etiologia este necunoscută, recent fiind incriminată lipsa sintetazei oxidului nitric la nivelul țesutului muscular piloric, care determină pilorospasmul (19). Afecțiunea este asimptomatică până la 3-4 săptămâni după naștere, când încep să apară regurgitările, pe urmă vărsăturile explozive imediat după alimentație. Vărsăturile sunt fără bilă, uneori din cauza repetiției pot deveni sangvinolente. Nou-născutul este constipat, oliguric, nu câștigă în greutate, iar la examenul obiectiv se constată că este deshidratat. Masa musculară hipertrofiată a pilorului se poate palpa în etajul abdominal superior. Stomacul este dilatat, ondulațiile peristaltice devin vizibile. Masa hipertrofică se poate palpa mai bine după vărsătură, dilatația gastrică și peristaltica vizibilă fiind mai evidente după alimentație. Diagnosticul paraclinic se face prin examen radiologic și ecografic. Radiografia simplă evidențiază o bulă cu aer enormă, în schimb nu se observă aer la nivelul intestinelor. Examenul baritat efectuat după golirea stomacului evidențiază un canal piloric strâmtat cu un canal „în dublu contur". Masa musculară hipertrofică poate fi evidențiată cu ajutorul ecografiei sau, când hipertrofia este intermediară, se asociază examenul baritat pentru a vedea dinamica pilorică (20). Tratamentul este chirurgical – se va face după o echilibrare preoperatorie ce vizează corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și a alcalozei. Operația constă în pilorotomie extramucoasă (operația lui Frédet-Weber-Ramstedt). Postoperator, simptomele dispar rapid, creșterea și greutatea normală sunt recuperate, iar rezultatele pe termen lung sunt excelente.

Stenoza hipertrofică de pilor a adultului este rară și este mai puțin probabil ca originea acesteia să fie congenitală. Stenoza pilorică a adultului este mai degrabă o afecțiune dobândită, fiind consecința unui ulcer al canalului piloric sau reacția musculaturii pilorice față de o gastrită severă. Simptomatologia este identică cu cea a stenozei pilorice de origine ulceroasă; gastroscopia exclude existența ulcerului sau a cancerului gastric. Tratamentul chirurgical are indicație absolută și constă în rezecție gastrică cu gastroduodenostomie. Examenul histologic al regiunii pilorice precizează diagnosticul prin excluderea semnelor de ulcer sau neoplazie.

Diverticulii gastrici

Sunt ectazii sacciforme ce cuprind în grosimea peretelui lor toate straturile constitutive ale stomacului. Acești diverticuli sunt adevărați, reprezintă o anomalie congenitală și trebuie diferențiați de cei dobândiți sau falși, care nu au în structura parietală toate straturile gastrice.

Marea majoritate (75%) a diverticulilor gastrici congenitali se găsește la nivelul peretelui gastric posterior în imediata vecinătate a joncțiunii esogastrice. Restul se localizează antropiloric. Diverticulii gastrici se asociază adesea cu țesut pancreatic ectopic, hernii hiatale, stomac „în clepsidră", diverticuli la nivelul altor segmente ale tractului gastrointestinal. Embriogeneza lor este incertă. Diverticulii gastrici adevărați sunt rari, incidența lor nu depășește 3% din totalitatea diverticulilor tubului digestiv; 9% reprezintă diverticulii esofagieni, iar majoritatea de 68% este reprezentată de diverticulii colonului. Incidența legată de sex este sensibil egală. Cei mai mulți diverticuli gastrici rămân asimptomatici, fiind găsiți fie cu ocazia unei laparotomii, fie la autopsie. Când devin simptomatici se manifestă prin durere epigastrică, confirmarea diagnostică fiind posibilă prin examen baritat sau gastroscopie, dar este posibilă și lipsa de evidențiere cu aceste mijloace (21).

Heterotopia mucoasă

Trebuie distinsă heterotopia de mucoasă cu altă structură decât mucoasa gastrică normală, la nivelul stomacului, de ectopia de mucoasă gastrică (reprezintă prezența mucoasei gastrice la nivelul altor organe digestive).

Heterotopia mucoasă de alt tip, frecvent întâlnită la nivelul stomacului, este de origine pancreatică. Aceste mase ectopice au volum variabil, de la câțiva milimetri până la 5 cm, și devin simptomatice de la o dimensiune mai mare de 2 cm. Macroscopic, se prezintă ca niște mase sferice, ovoide sau discoidale, cu marginile supradenivelate. Dacă au un canal central pot simula un diverticul gastric. Majoritatea acestor heterotopii se găsește la nivelul jumătății distale a stomacului. Heterotopia de țesut pancreatic se datorează translocației celulelor pancreatice embrionare precursoare sau reprezintă o metaplazie la nivel gastric. De asemenea, pot rezulta ca urmare a unei iritații gastrice de durată și se pot asocia cu diverticulii gastrici. Heterotopia de țesut pancreatic la nivel gastric se întâlnește în asociație cu localizări și pe alte segmente digestive. Incidența legată de sex arată o ușoară predominanță masculină, de 2:1.

Anomalia devine de obicei simptomatică în perioada adultă a vieții, 50% dintre cazuri putând rămâne complet asimptomatice. Simptomele se manifestă prin: durere epigastrică, pilorospasm, ulcerații, obstrucție pilorică și uneori hemoragie digestivă superioară masivă prin exulcerarea zonei ectopice. Vărsăturile și pierderea în greutate sunt semne frecvent asociate. Diagnosticul este posibil prin endoscopie (22).

Tratamentul se adresează cazurilor. Când tratamentul medical conservativ nu dă rezultate, se indică explorarea chirurgicală cu excizia zonelor de heterotopie. În caz de leziuni mai extinse sau de hemoragii digestive este indicată rezecția gastrică. Cu un diagnostic și un tratament adecvat rezultatele sunt bune și cu riscuri diminuate.

Ectopia de mucoasă gastrică

Este prezența anormală a mucoasei gastrice, în afara stomacului, la nivelul diverselor segmente ale tubului digestiv. Observațiile sunt numeroase, în acest sens mucoasa gastrică ectopică fiind semnalată la nivelul: esofagului (23), intestinului subțire și gros (24). Ectopia de mucoasă gastrică la nivelul esofagului se localizează în esofagul superior și tinde să ocupe întreaga circumferință. Placa ectopică se poate exulcera și poate să producă disfagie sau hemoragie. Ectopia de la nivel intestinal se manifestă prin leziuni polipoide care pot provoca ocluzie sau enteroragie. Nu rară este localizarea ectopiei la nivelul diverticulului lui Meckel (vezi cap. *Anomaliile de dezvoltare a intestinului subțire*), caz în care ulcerația, perforația peptică și hemoragia digestivă provoacă dificultăți de diagnostic etiologic (25). Ectopia de mucoasă gastrică a mai fost descrisă și la nivelul colonului și rectului, ca anomalie izolată sau în asociere cu alte leziuni polipoide. Manifestarea clinică tipică este rectoragia (26).

Anomalii de dezvoltare a duodenului

Malrotațiile duodenului

Embriogeneza acestei anomalii datează din săptămâna a 10-a postconcepție, când duodenul

nu își finalizează rotația pentru a ajunge în regiunea arterei mezenterice superioare, înainte ca masa intestinală să revină în cavitatea abdominală. Incompleta rotație este o cauză frecventă de ocluzie intestinală în patologia pediatrică. Peste 50% dintre pacienții cu malrotație duodenală au și alte anomalii de dezvoltare, cum ar fi: atreziile duodenale, pancreasul inelar, megacolonul congenital (26). Bridele mezenterice pot comprima a doua sau a treia porțiune a duodenului, cecul este situat subhepatic, flexura colică dreaptă se situează medial de duoden, iar ligamentul lui Treitz situat în dreapta liniei mediane comprimă duodenul (fig. 1).

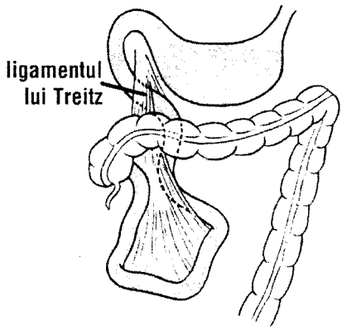


Fig. 1. Malrotațiile duodenului.

Manifestarea clinică este adeseori precoce în primele săptămâni după naștere prin vărsături bilioase și distensie abdominală. Volvulusul asociat se datorează malrotației intestinului și a cecului, iar ischemia rezultată ca urmare a strangulării poate produce perforație cu peritonită și stare septică. Uneori, anomalia se manifestă tardiv prin episoade de subocluzie intestinală, mai ales în perioada postprandială, iar alteori anomalia poate rămâne asimptomatică toată viața. Diagnosticul se poate face radiologic, prin evidențierea celor „două bule" cu distensie gazoasă: gastrică și duodenală. Tratamentul constă în secționarea bridelor ocluzive, cecopexie pentru a preveni volvulări ulterioare, iar în caz de infarctări intestinale, rezecția segmentului necrozat. (Malrotațiile duodenului sunt în relație și cu cele ale intestinului, motiv pentru care cititorul este rugat a consulta și cap. *Anomalii de dezvoltare a intestinului.*)

Duplicațiile duodenului

Ca și în cazul altor duplicații digestive, segmentul duplicat poate sau nu comunica cu lumenul duodenal. Masa duplicată poate comprima duodenul și produce ocluzia digestivă înaltă. Duplicația duodenală poate perfora în capul pancreatic și produce pancreatită acută. Simptomatologia și indicația chirurgicală a acestor duplicații sunt determinate de relația pe care o are formațiunea cu căile biliare, canalele excretorii pancreatice și vasele mezenterice superioare. Chirurgical, uneori se impune rezecția segmentului duplicat, dar dacă din motive de raporturi anatomice acest lucru nu este posibil, se poate recurge la derivații între segmentul duplicat și o ansă enterală adiacentă.

Atreziile duodenale

Embriogeneza este similară cu cea a atreziilor intestinale, datorându-se lipsei de repermeabilizare după proliferarea epitelială endoluminală din viața intrauterină. Atrezia poate fi completă, pe un segment variabil ca lungime, sau poate fi parțială, sub forma unor membrane obstructive. Asociațiile malformative cu atrezia duodenală sunt multiple: sindromul Down, malrotații intestinale, cardiopatii congenitale, anomalii renale, fistule traheoesofagiene, pancreas inelar, malformații anorectale. Vărsăturile sunt semnul dominant la nou-născutul cu atrezie duodenală și apar la un interval scurt după naștere. În funcție de localizarea supra- sau subvateriană a atreziei sau a membranei obstructive, vărsăturile nu au sau au conținut bilios. Foarte rar, se pot pune în evidență membrane obstructive și în patologia adultului, simptomele fiind în acest caz: senzația de plenitudine epigastrică precoce, vărsături postprandiale, scădere în greutate. Radiologic, atrezia duodenală se manifestă prin „dubla bulă gazoasă", care este expresia distensiei gazoase a stomacului și a duodenului suprastenotic. În caz de atrezie completă se constată absența gazelor distal față de duoden. Administrarea substanțelor de contrast nu este imperios necesară, dar ele pot preciza sediul obstrucției. Tratamentul vizează o reechilibrare preoperatorie prin aspirație nazogastrică și o corectare a tulburărilor hidroelectrolitice. Operația constă în gastrojejunostomie pentru obstrucțiile duodenale proximale și duodeno-jejunostomie pentru obstrucțiile duodenale medii și joase. Prognosticul depinde de severitatea altor anomalii asociate. La adult, pentru membranele obstructive s-au citat cazuri de rezolvare prin endoscopia intervențională (28).

Pancreasul inelar

Este exemplul cel mai caracteristic de compresiune extrinsecă a duodenului printr-o anomalie congenitală. Leziunea constă într-un inel de țesut pancreatic ce înconjoară duodenul, stenozându-i lumenul, uneori până la obstrucția completă. Foarte frecvent stenoza duodenală are o cauză intrinsecă – atrezia – pancreasul inelar apărând ca o

leziune asociată unei anomalii de dezvoltare a duodenului. Asociația cu atrezia este de aproximativ 30%, fiind frecvente și alte anomalii asociate, digestive sau extradigestive, cum ar fi sindromul Down. Embriogeneza explică apariția anomaliei. Pancreasul se dezvoltă din trei muguri: unul dorsal și doi ventrali. Când duodenul se rotește spre dreapta mugurele ventral drept se atașează mugurelui dorsal, plasându-se deasupra și la dreapta, iar mugurele ventral stâng se atașează celui drept sau dispare. După teoria lui Lecco, dacă extremitatea liberă a mugurelui ventral este fixată, el se va rula în jurul marginii drepte a duodenului și, fuzionând cu capul pancreatic, va înconjura complet duodenul. După teoria lui Tieken, cei doi muguri ventrali fuzionează cu cel dorsal, încercuind duodenul, iar Baldwin crede că persistența mugurelui ventral stâng, care în mod normal se atrofiază, cauzează pancreasul inelar (29) (fig. 2).

Tabloul clinic este cel al unei obstrucții duodenale complete. Intervenția chirurgicală constă într-o derivație internă – duodeno-jejunostomie. Se contraindică secționarea inelului pancreatic din cauza riscurilor fistulei pancreatice.

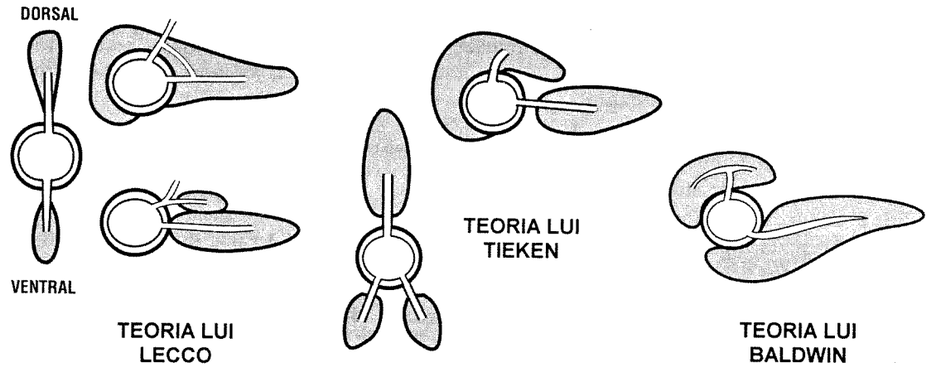


Fig. 2. Mecanismele embriogenetice de producere a pancreasului inelar.

Diverticulii duodenali

Diverticulii duodenali congenitali sunt de obicei diverticulii de fereastră duodenală, zonă situată în jurul papilei lui Vater. Foarte frecvent în asemenea anomalii papila se abușează în interiorul diverticulului. Embriogeneza explică și în acest caz formarea diverticulilor. Proliferarea epitelială de la nivelul duodenului este excesivă la un moment dat, aceste vacuole epiteliale depășesc lumenul, se exteriorizează în mezenchimul învecinat și dau naștere la diverticuli. Geneza lor este și în legătură cu evaginația fundului de sac epitelial al duodenului din vecinătatea mugurelui hepatopancreatic în cursul genezei căilor biliare. Acest din urmă argument embriologic explică vecinătatea cu locul de vărsare în duoden a canalelor pancreatice și a coledocului, canale care uneori se varsă în plin diverticul. După Ackerman (30), diverticulii sunt tentative „avortate" ale formării unui pancreas supranumerar. Diverticulii duodenali congenitali pot rămâne mult timp asimptomatici, fiind adesea descoperiți cu ocazia unui tranzit baritat sau, mai nou, în cursul colangiopancreatografiei retrograde endoscopice. De fapt, ei devin simptomatici când comprimă coledocul sau wirsungul, provocând fie obstrucție coledociană, fie pancreatită (fig. 3).

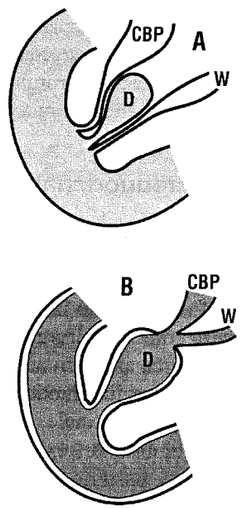


Fig. 3. Diverticulii de fereastră duodenală:
A – diverticul compresiv; CBP – calea biliară principală; W– canalul Wirsung; B – coledocul și wirsungul se abușează în diverticul.

Diverticulii de fereastră duodenală au indicație chirurgicală când obstrucția biliară devine manifestă. Intervenția constă într-o derivație biliodigestivă, de preferință o coledoco-jejunostomie pe ansă Roux, iar extirparea diverticulului este contraindicată și riscantă. Diverticulii duodenali dobândiți sunt de regulă în legătură cu ulcerul duodenal și se localizează pe D1.

Sindromul de pensă mezenterică

Artera mezenterică superioară trece anterior de porțiunea a 3-a a duodenului și uneori comprimă duodenul la acest nivel. Nu se cunoaște exact cauza acestei compresiuni – a fost incriminată originea arterei mezenterice din aortă printr-un unghi foarte ascuțit. Sindromul este mai frecvent în patologia adultului, dar a fost descris și în patologia infantilă. Clinic, sindromul se manifestă prin episoade de vărsătură, care survin din copilărie și au un caracter intermitent și recurent. A fost incriminată la copii creșterea rapidă, accentuarea lordozei, care accentuează unghiul de origine al arterei mezenterice față de aortă. Diagnosticul radiologic este cel care evidențiază anomalia. Dacă compresiunea este acută, va apărea semnul „dublei bule" gazoase, iar tranzitul baritat va arăta sediul compresiunii cu dilatația retrogradă a duodenului. Importanța acestei compresiuni vasculare este destul de controversată și vor trebui excluse alte cauze generatoare de durere abdominală, înaintea atribuirii acestora compresiunii prin artera mezenterică superioară. Măsurile sunt inițial igieno-dietetice, alimentație redusă, fracționată, decubit lateral stâng postalimentar. Cazurile refractare la tratamentul conservativ au indicație chirurgicală, operația indicată fiind duodeno-jejunostomia.

Vena portă preduodenală

Este o anomalie de embriogeneză și poate fi asociată cu situarea preduodenală și a căii biliare principale, cauzând obstrucție duodenală. Anomalia este rară, au fost raportate în total cam 50 de cazuri (31). Pentru corecția chirurgicală este foarte importantă cunoașterea asocierii acestei anomalii cu altele, cum ar fi: atreziile duodenale, pancreasul inelar, malrotațiile intestinale, anomaliile căilor biliare. În viața embrionară există două ramuri portale: anterioară și posterioară, care drenează intestinul primitiv, dar în cursul ontogenezei rămâne numai ramura posterioară, cea anterioară în mod normal atrofiindu-se. Uneori evoluția este inversă, cea posterioară se atrofiază, iar cea anterioară restantă comprimă duodenul.

Bibliografie

1. Dorney SFA, Middleton GW, Kozlowski K et al. Congenital agastria. J Paediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6: 307-311.

2. Gray SW, Skandalakis JE. Embriology for Surgeons: the embriological basis for the treatment of congenital defects. Philadelphia: WB Saunders 1972; 105.

3. Velasco AL, Holcomb GW, Templeton JM et al. Management of congenital microgastria. J Pediatr Surg1990; 25: 192-198.

4. Lueder GT, Fitz-James A, Dowton SB. Congenital microgastria and hypoplastic upper limb anomalies. Am J Med Genet 1989; 32: 368-376.

5. Hoyme HE. The upper gastrointestinal system. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds). *Human Malformations and Related Anomalies,* New York, Oxford: Oxford University Press 1993; 431-432.

6. Shackelford GD, McAllister WH, Brodeur AF et al. Management of congenital microgastria with a jejunal reservoir pouch. J Pediatr Surg 1980; 15, 882-891.

7. De Angelis VR. Gastric teratoma in a newborn infant: total gastrectomy with survival, Surgery 1969; 66, 794-797.

8. Gray SW, Johnson HC Jr, Skandalakis JE. Gastric teratoma in an adult: with a review of the literature, South Med J 1964; 57, 1346-1351.

9. Moore CCM. Congenital gastric outlet obstruction. J Paediatr Surg 1989; 24: 1241-1247.

10. Bar-Maor JA, Nissan S, Nero S. Pyloric atresia. J Med Genet 1972; 9: 70-77.

11. Friedman AP, Valeek FT, Ergin MA et al. Oesophageal atresia associated with pyloric atresia. Brit J Radiol 1980; 53: 1009-1012.

12. Carmi R, Sofer S, Karplus M et al. Aplasia cutis congenita in two siblings discordant for pyloric atresia. Am J Med Genet 1982; 11: 319-324.

13. Bull MJ Norins AL, Weaver DD. Epidermolysis bullosa-pyloric atresia: an autosomal recessive syndrome. Am J Dis Child 1983; 137: 449-453.

14. Warkany J. Congenital malformations: Notes and Comments. Chicago: Year Book Medical Publishers 1971: 1971.

15. Hocking M, Young DG. Duplications of the alimentary tract. Br J Surg 1981; 68: 92-101.

16. Gray SW, Skandalakis JE. Embriology for Surgeons: the embriological basis for the treatment of congenital defects. Philadelphia: WB Saunders 1972; 115.

17. Gray SW, Skandalakis JE. Embriology for Surgeons: the embriological basis for the treatment of congenital defects. Philadelphia: WB Saunders1972; 118.

18. Benson DC. Infantile pyloric stenosis. Prog Pediatr Surg1 1970; 63-69.

19. Vanderwinden J-M, Mailleux P, Schiffmann SN et al. Nitric oxide synthetase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. N Engl J Med 1992; 327: 511-514.

20. Ball TI, Atkinson GO Jr, Gay BB Jr. Ultrasound diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis: real-time application and the demonstration of a new sonographic sign, Radiology 1983; 147: 499-503.

21. Ogur GL, Kolarsick AJ. Gastric diverticula in infancy. J Pediatr1951; 39: 723-729.

22. Nelson RS, Scott NM Jr. Heterotopic pancreatic tissue in the stomach: gastroscopic features. Gastroenterology 1985; 34: 452-457.

23. Jabbari M, Goresky C, Lough J et al. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. Gastroenterology 1985; 89:352-357.

24. Lee SM, Mosenthal WT, Weisman RE. Tumorous heterotopic gastric mucosa in the small intestine. Arch Surg 1970; 100: 619-623.

25. Weinstein EC, Cain JC, ReMine WH. Meckel's diverticulum: 55 years of clinical and surgical experience. JAMA 1962; 182: 251-258.

26. Wolff M. Heterotopic gastric epithelium in the rectum. Am J Clin Pathol 1971; 55: 604-607.

27. Filston HC, Kirks DR. Malrotation: the ubiquitous anomaly. J Pediatr Surg 1981; 16: 614-619.

28. Jex RK, Hughes RW Jr. Endoscopic management of a duodenal diaphragm in the adult. Gastrointest Endosc 1986; 32: 416-421.

29. Lacheretz M. Les malformation congenitales de l'intestin. Encycl Med Chir, Paris 9069 A10 4.4.03, 1-8.

30. Ackerman W. Diverticula and variations of the duodenum. Ann Surg 1943; 117: 403.

31. Braun P, Collin PP, Ducharme JC. Preduodenal portal vein: a significant entity ? Report of two cases and review of the literature. Can J Surg 1974; 17: 316-321.

FIZIOLOGIA STOMACULUI

SECREȚIA GASTRICĂ

Vasile Andreica

Stomacul este un organ cavitar cu două funcții secretorii: *exocrină* și *endocrină*. Funcția exocrină este exprimată de secreția gastrică. Natura endocrină a secreției gastrice rezultă din capacitatea unor celule specializate, localizate în diferite zone ale stomacului, de a secreta substanțe cu proprietăți hormonale.

Funcțional și anatomic, mucoasa gastrică este împărțită în trei zone: *cardială,* care se extinde pe o distanță de 1 cm în jurul orificiului cardioesofagian; *fundică* (oxintică), ce se extinde la corpul gastric; *antrală* (1).

Epiteliul gastric conține 5 tipuri de celule: celule epiteliale de suprafață care produc mucus; celule istmice (de la gâtul glandelor gastrice) ce reprezintă celulele *stem* precursoare pentru toate celulele epiteliului gastric; celule parietale (oxintice) – secretă acid clorhidric și factor intrinsec; celule principale (zimogene) – secretă pepsinogenul; celule endocrine, care secretă diverși hormoni polipeptidici implicați în reglarea funcției exocrine a stomacului.

Mucoasa gastrică este acoperită de epiteliul de suprafață care realizează mici „depresiuni" microscopice numite foveole, în care se deschid 4-5 glande gastrice. Glandele gastrice sunt distribuite pe toată suprafața mucoasei, dar forma și structura celulară diferă de la o regiune la alta.

Glandele cardiale reprezintă mai puțin de 5% din totalul glandelor gastrice și sunt formate din celule epiteliale producătoare de mucus și celule endocrine.

Glandele din zona oxintică reprezintă 75% din totalul glandelor gastrice și includ în structura lor mai multe tipuri de celule: celule istmice (epiteliale); parietale; zimogene; endocrine, în principal celule D.

Totalitatea celulelor producătoare de acid clorhidric constituie masa celulelor parietale. La persoanele sănătoase, masa celulelor parietale este în medie de: 1,09 x 109 la bărbați și 0,89 x 109 la femei (2).

Glandele antrale sunt formate din celule epiteliale și endocrine, în principal celule G producătoare de gastrină și D, în care se sintetizează somatostatina.

Funcția exocrină a stomacului

Funcția exocrină a stomacului este reflectată de compoziția sucului gastric: acid clorhidric, pepsinogen, factor intrinsec, mucus, lipaza gastrică, prostaglandine, apă și electroliți (3,4).

Natura acidă a sucului gastric a fost documentată în 1825 de Beaumont la pacientul Alexis St. Martin cu fistulă enterocutanată posttraumatică.

Fiziologul cehoslovac Johannes Purkinje descrie pentru prima dată celulele parietale ca structuri distincte ale glandelor gastrice. Histologul italian Camillo Golgi precizează că acestea reprezintă sursa acidului clorhidric.

Sucul gastric este un amestec al produșilor de secreție a tuturor glandelor gastrice. În decurs de 24 de ore, la om stomacul secretă 2-3 l suc gastric. Conținutul este reprezentat de 99,4% apă. Restul de 0,6% este format din substanțe anorganice (acid clorhidric, Na, K, Ca etc.) și organice (pepsina, lipaza etc.). Acidul clorhidric se găsește sub formă liberă și combinată; pH-ul sucului gastric este 1,5-2,5 (1).

Acidul clorhidric

Pe suprafața celulei parietale există receptori prin care factorii endo- și exogeni reglează secreția de HCl. În prezent se cunosc următoarele grupe de receptori: muscarinici; gastrinici; histaminici; pentru somatostatină; prostaglandinici; beta-adrenergici; pentru factorul epidermal de creștere; opioizi; pentru alți hormoni gastrointestinali (secretină, glucagon etc.) (1,3,5).

Stimularea secreției de acid clorhidric

Există trei tipuri de celule endocrine/paracrine implicate în stimularea sau inhibiția celulelor parietale: ECL (*enterochromaffin-like*), celulele G și celule D (6,7,8).

Receptorii membranari prin care celula parietală este stimulată sunt: histaminici (H2), pentru histamina eliberată din celulele ECL; muscarinici (M3), pentru acetil colina eliberată din neuronii postganglionari; receptori pentru gastrină (CCKB tip Brain), prezenți și pe celulele parietale (6).

Gastrina stimulează secreția de HCl prin intermediul receptorilor CCKB. Receptorii CCKB de pe celulele ECL sunt mai importanți în creșterea secreției de H^+ decât cei de pe celulele parietale (6).

Acetilcolina stimulează secreția de HCl prin receptorii M3 situați pe celula parietală, efect blocat de atropină (3,6).

Histamina stimulează secreția de HCl, acționând pe receptorii H^2 de pe celulele parietale (3,5,6).

Celulele ECL din zona oxintică sunt situate la baza glandelor gastrice. Deși reprezintă numai 1% din totalul celulelor, dețin un rol cheie în reglarea secreției de HCl. În aceste celule se sintetizează histamina. Numărul celulelor ECL și funcția acestora sunt reglate de gastrina serică ce acționează prin receptorii CCKB (5,6).

Histamina este secretată și în mastocite. Nu există o corelație între nivelul histaminei și numărul mastocitelor (6).

Inhibiția secreției de HCl

Colecistokinina (CCK) are tetrapeptidul terminal identic cu al gastrinei. Cu toate acestea, inhibă secreția de HCl. Acest fenomen paradoxal se explică prin acțiunea CCK pe receptorii CCKA (alimentari sau tipul pancreatic) de pe celulele D (producătoare de somatostatin) din aria oxintică și antrală. Dacă se administrează blocanți ai receptorilor CCKA (loxiglumid), CCK acționează numai pe receptorii CCKB și astfel secreția de HCl crește (5,6).

Somatostatina inhibă secreția de HCl printr-un mecanism paracrin, acționând atât asupra celulelor G din antru (inhibând eliberarea de gastrină), cât și a celulelor parietale (6).

Secretina produsă de celulele S din duoden inhibă secreția de HCl printr-un mecanism feedback negativ similar cu cel produs de HCl asupra gastrinei. Inhibiția HCl de secretină este anulată de indometacin, fapt ce sugerează participarea prostaglandinelor (6).

Prostaglandinele produse de celulele epiteliale și nonepiteliale din stomac sunt: PGE_2, $PGF_2\alpha$ și PGI_2. Pe celula parietală există receptori pentru PGE_2. Aceasta inhibă secreția de HCl prin reducerea cAMP-ului intracelular (1,6).

Din interacțiunea substanțelor endogene (acetilcolina, gastrina, histamina etc.) cu receptorii de pe celula parietală, intracelular se declanșează o „cascadă" de reacții biochimice ce au ca punct final secreția de HCl. Există două căi intracelulare prin care se transmit semnalele transmembranare:

- acetilcolina și gastrina stimulează celule parietale pe calea fosfolipid – inozitol prin care se acumulează Ca intracelular și în final se activează unele chinaze;
- histamina (stimulator) și somatostatina (inhibitor) interacționează cu celula parietală pe calea adenilciclazei, ce induce creșterea, respectiv scăderea cAMP-ului intracelular (9).

În stare de repaus celula parietală are un sistem canalicular „colapsat" și tubulovezicule, ultimele conținând pompa de protoni - H^+/K^+-ATP-aza. H^+, K^+-ATP-aza este o enzimă magneziu dependentă. După stimulare, tubuloveziculele intracelulare „aderă" la membrana apicală a celulei. Pompa de protoni necesită potasiu extracelular pentru schimbul cu H^+. Pentru fiecare proton secretat, intracelular se generează un ion OH^-. Anhidraza carbonică II mediază conversia OH^- prin reacția cu CO_2 în HCO_3, care este apoi schimbat cu Cl^- prin extremitatea bazală a celulei. Concomitent cu translocarea pompei de protoni are loc o deschidere transmembranară a unor canale ionice. La extremitatea bazală a celulei are loc un schimb între Na^+ extracelular și H^+ intracelular ce este cuplat funcțional cu schimbul Cl^-/HCO_3. Schimburile de Na^+/H^+ și Cl^-/HCO_3 previn excesul de acizi și baze intracelular. Concomitent, la nivelul extremității bazale a celulei are loc un schimb între K și Na, via Na^+/K^+-ATP-aza. Prin aceste procese ionice transmembranare se asigură homeostazia celulei parietale în procesul de secreție a HCl (fig.1).

H^+/K^+-ATP-aza este calea finală a secreției de HCl indusă de orice stimul. Omeprazolul, lansoprazolul, pantoprazolul inhibă H^+/K^+-ATP-aza și, ca atare, reduc secreția de HCl.

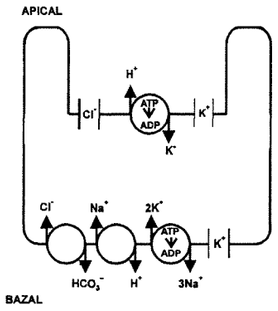


Fig.1. Mecanismele de secreție a HCl (9).

Factorii ce influențează secreția de acid clorhidric

Stimularea fiziologică a secreției de HCl este realizată de alimente. Răspunsul secretor la alimente se desfășoară în trei faze: a) cefalică; b) gastrică; c) intestinală (6,10,11,12,13).

Faza cefalică contribuie la secreția a peste 50% din acidul clorhidric. Stimularea secreției de acid clorhidric în această fază se realizează prin: a) mecanism nervos (vagal); b) hormonal (gastrina).

Faza gastrică începe în momentul când alimentele intră în stomac. Are două componente: a) mecanică, datorită distensiei stomacului; b) chimică – interacțiunea alimentelor cu celule din mucoasa gastrică (6). Distensia corpului și fundusului gastric determină secreția de HCl. Prin distensia antrului se stimulează secreția de gastrină. Secreția de HCl indusă prin distensia gastrică este mediată de: histamină, acetilcolină și gastrină. Prin interacțiunea alimentelor cu mucoasa gastrică se eliberează în circulația sangvină o serie de hormoni polipeptidici care stimulează sau inhibă secreția de HCl.

Distensia antrală, concomitent cu stimularea secreției de gastrină, determină și eliberarea unui factor inhibitor – somatostatina ?

Faza intestinală este inițiată odată cu intrarea chimului alimentar în intestin (6).

La inhibiția și stimularea secreției de HCl contribuie și alți factori (tabelul I).

Mucusul gastric

Epiteliul gastric este acoperit cu un strat fin și vâscos de mucus. Grosimea mucusului este de 50-500 mm. Este secretat de 2 tipuri de celule: de la suprafața mucoasei și istmice.

Funcția secretorie și morfologia celulelor epiteliului gastric de suprafață au fost conservate în evoluția vertebratelor. Există o asemănare a structurii moleculelor mucusului produs de diferite epitelii de acoperire. Elementele structurale de bază ale mucusului sunt glicoproteinele, ce reprezintă 60-70% din greutatea sa.

Din celulă, mucusul se elimină prin trei mecanisme: a. exocitoză; b. expulzie apicală; c. exfolierea celulelor (14,15). Prin exocitoză se elimină în lumenul gastric 60-75% din cantitatea de mucus, iar prin expulzia apicală, 10-20%. Procesul de exfoliere interesează celulele îmbătrânite. Eliberarea mucusului prin acest ultim mecanism apare și sub acțiunea unor factori de agresiune.

Se descriu două straturi de mucus: a. un strat extern ce acoperă epiteliul; b. mucusul intracelular de la extremitatea apicală a celulei. Stratul de mucus extracelular este în echilibru dinamic cu cel intracelular. Prin îndepărtarea stratului superficial de mucus, permeabilitatea mucoasei gastrice pentru H^+ crește. Compoziția mucusului diferă în cele două compartimente. Mucusul intracelular este bogat în lipide și grupări carbohidrate, iar cel de suprafață în proteine (14,16).

Glicoproteinele mucusului gastric au ca elemente de construcție patru subunități de mărime egală, unite prin legături disulfidice. Fiecare subunitate este formată dintr-o componentă centrală *(core)* proteică. Aceasta are două segmente: un segment liber, prin intermediul căruia se realizează legătura disulfidică și o porțiune glicozilată, de care sunt atașate monozaharidele (16). Structura fiecărei subunități seamănă cu o „perie de spălat sticle" (fig. 2). Greutatea moleculară a mucusului este de 2 milioane daltoni. 85% din greutatea unei molecule de glicoproteină este reprezentată de grupările carbohidrate și numai 15% proteine. Monozaharidele se leagă în lanțuri de 15 unități carbohidrate, ce se unesc cu axa proteică în poziția serinei și treoninei. O moleculă de glicoproteină conține aproximativ 600 de lanțuri carbohidrate. Compoziția grupărilor carbohidrate diferă, în funcție de grupa sangvină. La persoanele cu grupa 0 (zero) lipsește N-acetylgalactozamina terminală, dar este prezentă la persoanele cu grupă sangvină A. La grupa B este înlocuită N-acetylgalactozamina cu galactoza. Monozaharidele, identificate în structura glicoproteinelor din mucusul gastric, sunt reprezentate de: galactoză, fucoză, N-acetylglucozamina, N-acetylgalactozamina și acidul sialic (16).

Porțiunea neglicozidată reprezintă 25% din proteina centrală. Este bogată în cisteină, prin care se asigură legăturile disulfidice necesare unirii celor patru subunități (fig. 2). Fragmentul de proteină neglicozidată este susceptibil de „atac" al enzimelor proteolitice (pepsină, tripsină etc.). Acidul sialic situat în poziția terminală conferă moleculei de glicoproteină o puternică încărcătură negativă. Polimerizarea unității glicozidate prin legăturile disulfidice dă glicoproteinei forma „aripilor morii de vânt" (fig. 2).

Hormonii gastrointestinali ce influențează secreția de HCl (9)

Hormonii gastrointestinali	Acțiunea asupra secreției de HCl	Localizarea tisulară	Locul de acțiune
Gastrina	Stimulează	Celulele G din antru	Celulele parietale, CL, D
Somatostatina	Inhibă	Celule D din stomac, intestin °i pancreas	Celulele parietale °i G
Gastrin releasing peptide	Stimulează	Mucoasa gastrică	Celulele G
Colecistokinina	Bazal stimulează secreția Stimulată inhibă secreția	Duoden, jejun	Celule parietale °i D
Secretina	Inhibă?	Duoden	Celule D
Enteroglucagon	Inhibă	Stomac, pancreas, intestin subțire	Celule D
Polipeptidul gastric inhibitor	Inhibă	Intestinul subțire, stomac	Celule D
Neurotesina	Inhibă	Celulele N din ileon	Necunoscut
Peptidul YY	Inhibă	Intestinul subțire °i colon	Necunoscut
Enterooxyntin	Stimulează	Intestinul subțire	Necunoscut
Enterogastrona	Inhibă	Intestin subțire	Necunoscut
Gastrotropina	Stimulează?	Intestinul subțire	Necunoscut
Factorul epidermal de creºtere	Inhibă	Glandele submandibulare Glandele Bruner	Celule parietale
Galanina	Inhibă	Neuronală	Necunoscut
Calcitonina	Inhibă	Celule C din tiroidă	Necunoscut
Calcitonin gene-related peptide	Inhibă	Neuroni enterali	Celule D
Corticotropin releasing factor	Inhibă	Neuroni gastrointestinali	?
Metionină-enkefalină	Stimulează	Neuroni °i celule endocrine gastrointestinale	Celule parietale?
Pancreastatin	Inhibă	Stomac °i duoden	Celule parietale?

Celulele mucoasei adiacente celulelor parietale secretă glicoproteine sulfatate, încărcate negativ (15). Epiteliul de suprafață produce mucus cu mai puține grupări sulfatate. Glicoproteinele sulfatate realizează adevărate canale, ce conduc selectiv H^+ spre lumenul gastric, fără a leza celulele din jur.

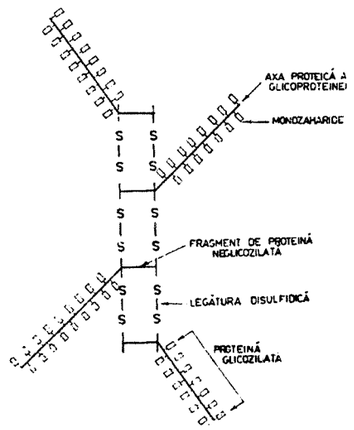


Fig. 2. Structura și compoziția glicoproteinelor din mucusul gastric (14,16).

Glicoproteinele ce conțin monozaharide neutre au afinitate pentru coloranția PAS *(Periodic Acid Schiff)*. Cele care au în structura lor grupări anionice (esteri sulfatați, acid sialic) au afinitate pentru coloranții bazici (coloranția albastru alcian). În funcție de compoziția lor, glicoproteinele mucusului gastric se clasifică în neutre și acide (sulfatate și nonsulfatate).

Glicoproteinele neutre predomină în celulele epiteliului de suprafață, iar cele sulfatate în celulele criptice. În timpul vieții fetale, mucusul gastric are în structură predominant glicoproteine acide. La adult, acestea apar doar în condițiile metaplaziei intestinale.

Medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene, steroidiene și alcoolul inhibă sinteza de mucus și modifică proprietățile fiziologice ale acestuia (6,17). În ulcerul gastric secreția de mucus este, de asemenea, diminuată. În fig. 3 se demonstrează cum, prin modificarea proprietăților fiziologice ale mucusului, se poate ajunge la distrucția celulelor mucoasei gastrice. La bolnavii infectați cu HP grosimea stratului de mucus este mult redusă (18).

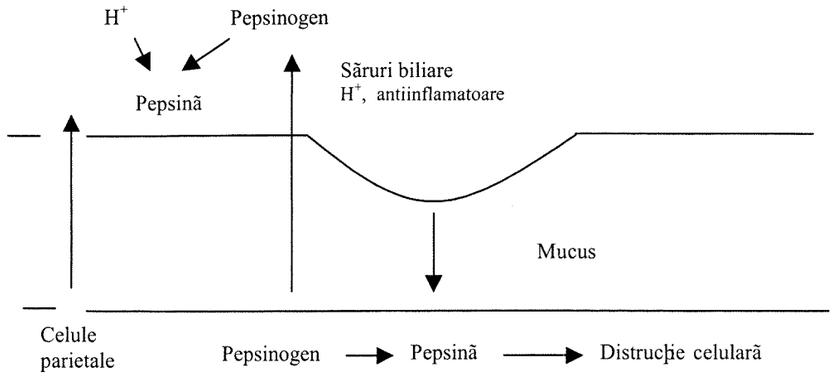


Fig. 3. Mecanismul de retrodifuziune a H^+, transformare intramucoasă a pepsinogenului în pepsină, şi distrucţia celulară (17).

Sinteza glicoproteinelor mucusului gastric

Proteina axului central *(core)* este sintetizată în celula epitelială la nivelul ribozomilor. Enzimele ce catalizează ataşarea monozaharidelor de proteină sunt localizate în reticulul endoplasmatic şi aparatul Golgi. Sinteza mucusului nu este uniformă în toate celulele. În zona antrală sinteza este mai accelerată în celulele tinere din fundul criptelor şi descreşte cu aproximativ 50% în celulele de suprafaţă, îmbătrânite (16).

Sinteza de mucus gastric este stimulată de: prostaglandinele din seria E, pH-ul acid, histamină, colecistokinina, gastrină, serotonină, iritanţii chimici şi mecanici locali, carbenoxolonă, sucralfat.

Antiinflamatoarele reduc sinteza mucusului gastric prin inhibarea ciclooxigenazei.

Funcţiile mucusului gastric

Glicoproteinele mucusului gastric îndeplinesc o serie de funcţii prin care protejează structurile subiacente faţă de acţiunea agresivă a factorilor intraluminali.

Principalele funcţii ale mucusului gastric sunt: menţine gradientul de pH între lumenul gastric şi celulele epiteliului de suprafaţă; efect lubrifiant; are capacitatea de a tampona H^+; inhibă activarea pepsinogenului în pepsină şi reduce retrodifuziunea pepsinei; este sediul reacţiilor antivirale şi antibacteriene; previne pierderea bicarbonatului în lumenul gastric; permite trecerea selectivă, unidirecţională a H^+ spre lumen şi a sodiului din lumen spre seroasă (17).

Factorul intrinsec

Este o glicoproteină secretată de celule parietale, cu rol esenţial în absorbţia vitaminei B_{12} în ileonul terminal. Vitamina B_{12} este complexată de proteinele din alimente. În mediul acid, prin acţiunea pepsinei, vitamina B_{12} este eliberată în lumenul gastric (5,6). În sucul gastric există doi factori ce complexează vitamina B_{12}: factorul intrinsec şi factorul R (de natură proteică) secretat în salivă (5). În stomac (mediul acid) factorul R are o mai mare afinitate pentru vitamina B_{12}. În intestinul subţire proximal, tripsina pancreatică clivează complexul R/vitamina B_{12} şi astfel cobalamina este fixată de factorul intrinsec şi absorbită în ileonul terminal. Secreţia factorului intrinsec este excedentară faţă de necesarul legării vitaminei B_{12}.

Toţi factorii ce stimulează sau inhibă secreţia de HCl au acelaşi efect şi pe factorul intrinsec (6,10).

Un deficit al factorului intrinsec apare în cursul evoluţiei gastritei cronice autoimune A, ce se asociază cu aclohidrie histaminorefractară şi anemie Biermer.

Prostaglandinele

Prostaglandinele sunt o familie de acizi graşi saturaţi, cu lanţ lung, derivaţi din metabolismul acidului arahidonic. Produşii finali de metabolism acţionează ca hormoni locali. Prostaglandinele nu sunt stocate în celule, ele se sintetizează imediat înainte de eliberare. Acidul linoleic este un alt acid gras esenţial care poate fi precursor în sinteza prostaglandinelor. Sursa majoră însă pentru sinteză este acidul arahidonic, prezent în alimente, în special în carne. Acidul arahidonic este transportat în sânge legat de albumine, apoi este încorporat în fosfolipidele din membrana celulelor.

Metabolismul acidului arahidonic

Acidul arahidonic este eliberat din membrana celulelor sub acţiunea fosfolipazei, enzimă prezentă în lizozomi. Odată eliberat, acidul arahidonic urmează două căi metabolice: a. calea ciclooxigenazei; b. calea lipooxogenazei (7,19).

Pe calea ciclooxigenazei se obţin intermediar o serie de endoperoxizi ciclici (instabili). Produşii finali ai acestei căi metabolice sunt: prostaglandinele şi tromboxanii.

Pe calea lipooxigenazei se obţin leucotriene ce sunt produşi nonciclici. În fig. 4 este sintetizat metabolismul acidului arahidonic.

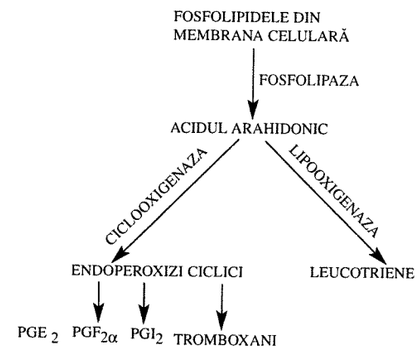
Antiinflamatoarele nonsteroidiene inhibă ciclooxigenaza şi astfel scade sinteza de prostaglandine. Aspirina blochează enzima ireversibil. Astfel, pentru a se produce prostaglandine, este necesară sinteza unei noi ciclooxigenaze.

Glucocorticoizii inhibă fosfolipaza, prevenind astfel eliberarea acidului arahidonic.

Acţiunea ulcerogenă a celor două grupe de medicamente se explică prin inhibiţia sintezei prostaglandinelor endogene.

Cercetările ultimilor ani relevă faptul că ciclooxigenaza are două izoenzime: ciclooxigenaza-1 (COX-1) şi ciclooxigenaza-2 (COX-2) (20,21). Gena ce reglează sinteza COX-1 este localizată pe cromozomul 9 şi cea pentru COX-2 pe cromozomul 1 (Kraemer şi colab., 1992) (20). COX-1 este localizată în reticulul endoplasmatic, iar COX-2 în reticulul endoplasmatic şi membrana nucleară. Sinteza COX-2 este indusă de citokine în celulele inflamatorii. Efectul benefic al antiinflamatoarelor se datorează inhibiţiei sintezei COX-2.

Leziunile mucoasei gastrice induse de antiinflamatoare se datoresc inhibiţiei COX-1. Aceste date demonstrează că inhibiţia selectivă a COX-2 nu reduce sinteza prostaglandinelor din stomac, ca atare nu determină leziuni ale mucoasei gastrice, dar au efect analgezic la locul inflamaţiei. În studii experimentale s-a observat că în stomac şi colon, cantitativ domină COX-1.



E_2 = prostaglandina E_2, $PGF_2\alpha$ = prostaglandina $F_2\alpha$, PGI_2 = prostaciclină

Fig. 4. Metabolismul acidului arahidonic (19).

În mucoasa gastrică şi sucul gastric sunt prezente: PGI_2, PGE_2 şi $PGF_2\alpha$. În epiteliul gastric prostaciclina pare a fi cel mai bine reprezentată.

Prostaglandinele influenţează o serie de funcţii ale stomacului. În 1976, Robert a introdus termenul de *citoprotecţie gastrică* ce exprimă acţiunea protectivă a prostaglandinelor asupra mucoasei.

Citoprotecţia se realizează prin mai multe mecanisme: a. stimularea secreţiei de mucus şi bicarbonat; b. ameliorarea circulaţiei sangvine din mucoasă; c. creşterea conţinutului de fosfolipide în epiteliu de suprafaţă (fosfotidilcolina, etanolamina); d. stimularea producerii de cAMP; e. stabilizează membrana lizozomilor; f. stimulează transportul de sodiu prin mucoasă; g. previne distrucţia barierei mucoasei gastrice (22).

Bicarbonatul

Bicarbonatul este secretat de celulele epiteliale de suprafaţă, bogate în anhidrază carbonică (6). Cercetările cu ajutorul microelectrozilor au dovedit că pH-ul de la suprafaţa epiteliului gastric este aproape neutru, iar intraluminal atinge valoarea 2-3. Ionul de hidrogen retrodifuzat în stratul de mucus este titrat de bicarbonatul secretat de celulele epiteliale şi convertit în H_2O şi CO_2 (6, 8). Pepsina ce retrodifuzează prin stratul de mucus este inactivată la suprafaţa epiteliului gastric, datorită pH-ului neutru. Epiteliul transportă bicarbonatul în direcţia lumenului. Cantitatea de bicarbonat secretată este mult scăzută faţă de H^+. Continuitatea stratului de mucus este vitală pentru a preveni pierderea de bicarbonat în lumenul gastric (17). Mucoasa antrală şi cea a corpului gastric au capacitatea de a secreta bicarbonat. La om, s-a demonstrat că stomacul secretă bicarbonat cu o rată de 500 mmol/h, ceea ce reprezintă aproximativ 20% din secreţia bazală de HCl (6,8). Transportul bicarbonatului spre lumenul gastric este dependent de metabolismul oxidativ al celulei şi anhidraza carbonică. S-a demonstrat că asocierea mucus-bicarbonat este mai eficientă în apărarea mucoasei decât luate izolat. Stratul de mucus împreună cu bicarbonatul secretat de celulele epiteliale formează *bariera mucus-bicarbonat* (23). Aceasta are capacitatea de refacere continuă, pe măsură ce mucusul este degradat, iar bicarbonatul consumat în procesul de titrare al H^+. Prostaglandinele naturale şi analogii cresc secreţia de bicarbonat. Prin inhibarea ciclooxigenazei se reduce nivelul prostaglandinelor endogene din mucoasa gastrică, paralel cu scăderea secreţiei de bicarbonat.

Sărurile biliare, aspirina, etanolul, furosemidul scad secreţia de bicarbonat. Scăderea bicarbonatului indusă de sărurile biliare şi aspirină este în

corelație cu diminuarea prostaglandinelor endogene (14).

Din datele sintetizate în acest capitol reiese importanța bicarbonatului în protecția epiteliului gastric.

Pepsinogenul

Electroforetic, din mucoasa gastrică s-au izolat șapte proteaze (pepsinogeni). Sunt numerotate Pg1-Pg7, în ordinea descreșterii mobilității anodale. Pg1-5 diferă imunologic și ca origine de Pg6-7. Fracțiunile 1-5 migrează mai rapid și sunt cunoscute sub denumirea de PG I (sau PGA), iar Pg6-7 ca PG II (sau PGC) (6,10,11).

Pepsinogenul este o proenzimă activată în pepsină în mediul gastric sub acțiunea pH acid (10,11).

Celulele zimogene ce secretă PG I sunt localizate în zona oxintică. PG II este secretat de celule din zona cardială, oxintică, antrală și duodenală. PG II reprezintă aproximativ 20% din pepsinogenul total din stomac. pH-ul optim de acțiune este 1,5-3,5. La pH 5 este inactivat reversibil, iar la pH peste 7 este ireversibil denaturat.

Sinteza pepsinogenului este stimulată de: secretină, VIP, PGE_2 izoproterenol, leucotriena B_4, CCK, calciu, acetilcolină (receptorii M_3), histamină (receptorii H_2), gastrină (via histamina eliberată din celulele ECL) (6).

Somatostatina inhibă secreția de pepsinogen. PG I și PG II pot fi determinate din plasmă (7). PG I se corelează cu PAO (7). Hiperpepsinogenemia este un marker genetic pentru ulcerul duodenal (7). În urină este prezent numai PG I. PG I din ser este crescut în ulcerul duodenal și gastrita HP pozitivă (8,24,27)

Pepsinogenul este o enzimă proteolitică și inițiază digestia proteinelor în stomac.

Lipaza gastrică

Este o enzimă lipolitică secretată în sucul gastric. Are proprietăți distincte față de lipaza pancreatică. pH-ul optim de acțiune este de 5,4 comparativ cu 8-9 la lipaza pancreatică (6).

Este inhibată de acizii biliari. Stimularea sintezei se realizează de acei factori ce reglează și sinteza de pepsinogen.

Acțiunea biologică constă în inițierea în stomac a digestiei lipidelor.

Funcția endocrină a stomacului

Celulele endocrine ale tubului digestiv au două trăsături: sunt distribuite difuz (nu sunt concentrate în glande bine structurate) și sunt stimulate de factori endoluminali (25).

Distribuția difuză permite o interacțiune complexă între celulele endocrine. Există trei tipuri de interacțiuni: endocrine, neurocrine și paracrine (25).

Mecanismul neurocrin presupune eliberarea de peptide la nivelul sinapsei și stimularea celulei în contact cu sinapsa respectivă.

Acțiunea endocrină se realizează prin intermediul hormonilor digestivi eliberați în circulație și care acționează la distanță. Răspunsul endocrin este determinat de receptori specifici localizați pe celulele efectoare.

Răspunsul paracrin se caracterizează prin eliberarea peptidelor în spațiul interstițial. Acțiunea lor este limitată la celulele din jur.

Peptidele gastrointestinale pot acționa prin unul sau prin toate cele trei mecanisme enunțate.

Glandele gastrice conțin celule endocrin și *endocrine-like,* implicate în reglarea funcției exocrine a stomacului. Produșii de secreție stimulează sau inhibă secreția de HCl. Dintre celulele endocrine cunoscute, sunt de reținut: celulele D – secretă somatostatină; celulele G – producătoare de gastrină; celulele EC *(enterochromaffine)* – secretă serotonină; celulele ECL *(enterochromaffin-like)* secretă histamină (6,9,25). În terminațiile nervoase din stomac este secretat și peptidul ce reglează sinteza de gastrină *(gastrin releasing peptide – GRP).*

Gastrina

Este secretată de celulele G situate în mucoasa antrală (6,25). Celulele producătoare de gastrină au fost identificate și în alte organe: duoden, glanda pituitară, pancreas, colon (în celulele canceroase) și plămâni (cancer bronhopulmonar).

Progastrina (precursor) este formată din 101 aminoacizi. Gena ce reglează sinteza de gastrină este situată pe cromozomul 17 (25). Tetrapeptidul terminal G-4 (Trp-Met-Asp-Phe-NH2) este necesar pentru activitatea biologică a gastrinei. În funcție de numărul aminoacizilor, există mai multe forme moleculare de gastrină: G-4, G-6, G-14, G-17 (*little gastrin*), G-34 (*big gastrin*). G-52 (6,9,25). Fragmentele mai lungi de G-4 stimulează secreția de HCl. Forma moleculară bioactivă este peptidul format din 17 aminoacizi.

Stimularea secreției de gastrină

Eliberarea gastrinei este reglată prin trei mecanisme: endocrin, neurocrin și paracrin (6,9,25).

Stimulii chimici din alimente (aminoacizii aromatici, peptidele cu molecule mici, calciu) constituie principalii factori intraluminali ce determină eliberarea de gastrină.

GRP este un neurotransmițător ce stimulează secreția de gastrină.

Sistemul nervos parasimpatic stimulează eliberarea de gastrină, dar prin secreția de HCl exercită și un efect de feedback negativ.

Sistemul nervos simpatic adrenergic, de asemenea, modulează eliberarea de gastrină, acțiunea sa fiind inhibată de β-blocante.

Infecția cu *Helicobacter pylori* stimulează secreția de gastrină prin două mecanisme: a. pH alcalin de la suprafața mucoasei, realizat de amoniacul produs de bacterie; b. reducerea numărului și funcției celulelor D antrale.

Inhibarea secreției de gastrină

Somatostatina produsă de celulele D din antru inhibă eliberarea de gastrină prin mecanism paracrin.

pH acid de la suprafața epiteliului acționează prin feedback negativ asupra secreției de gastrină.

Grăsimile și glucoza nu influențează sinteza de gastrină.

După alimentație, în circulația sangvină predomină peptidul G-17 al gastrinei, eliberat din antru. În perioada interdigestivă, în circulație domină peptidul G-34 eliberat din duoden.

Acțiunea fiziologică a gastrinei

Gastrina acționează asupra celulelor parietale prin intermediul receptorilor CCKB ce au afinitate similară și pentru CCK (6,25).

Principala acțiune fiziologică este stimularea secreției de HCl, realizată prin două mecanisme: direct, prin acțiunea pe celulele parietale și indirect, prin eliberarea de histamină de celulele ECL.

Prin stimularea contracției fibrelor musculare crește rata evacuării gastrice.

Gastrina stimulează sinteza proteinelor în aria oxintică.

Hipergastrinemia determină hipertrofia, hiperplazia mucoasei oxintice și proliferarea celulelor ECL. Prin acest ultim mecanism poate induce tumorile carcinoide.

Hipergastrinemia este întâlnită în următoarele circumstanțe patologice: gastrita cronică atrofică cu sau fără anemia Biermer; Sindromul Zollinger-Ellison; infecția cu *Helicobacter pylori*; supresia cronică a secreției de HCl cu antagoniști ai receptorilor H_2 și inhibitori ai pompei de protoni; hiperplazia celulelor G antrale (rar) (13,26); antrul reținut (după operația Bilroth 2).

Somatostatina

Este produsă în celulele D localizate în antru, zona oxintică, intestinul subțire și pancreas (25). A fost identificată și în terminațiile nervoase din alte segmente ale tubului digestiv, timus și ganglionii limfatici. Sinteza este reglată de o genă situată pe cromozomul 3. Precursorul somatostatinei este format din 119 aminoacizi, din care derivă două forme moleculare: somatostatina-14 și somatostatina-28 (6,25).

În stomac (antru) și pancreas domină cantitativ somatostatina 14, iar în circulația sangvină, postalimentar, somatostatina 28, provenită din intestinul subțire (25).

În antru și zona oxintică, celulele D au prelungiri citoplasmatice ce vin în contact direct cu celulele G, parietale și zimogene. Celulele D din antru vin în contact cu lumenul gastric, în schimb cele din zona oxintică sunt localizate profund și nu sunt expuse la mediul intraluminal.

Somatostatina acționează prin intermediul a trei tipuri de receptori: a. $SSTR_1$, $SSTR_2$, $SSTR_3$. La om, în stomac și în intestin se exprimă receptorii $SSTR_1$ (25).

Reglarea sintezei de somatostatină

În antru, eliberarea de somatostatină crește ca răspuns la pH-ul acid din lumenul gastric. VIP și agoniștii adrenergici de asemenea stimulează secreția somatostatinei.

În infecția cu *Helicobacter pylori* numărul celulelor D și secreția de somatostatină sunt reduse. Nu se cunoaște mecanismul intim de acțiune.

Stimulii colinergici reduc sinteza somatostatinei.

Principiile alimentare (glucoza, aminoacizii, acizii grași) din stomac nu influențează secreția de somatostatină.

Acțiunea fiziologică: mediază prin mecanism paracrin inhibiția secreției de gastrină și HCl; reglează sinteza locală de prostaglandine.

Polipeptidul gastric inhibitor

Este denumit și peptid glucozo-dependent insulino-trofic; stimulează eliberarea de insulină în prezența hiperglicemiei. În stomac a fost identificat la nivelul terminațiilor nervoase, unde acționează ca neurotransmițător și inhibă secreția de HCl.

Polipeptidul ce eliberează gastrina (gastrin-releasing-polipeptide, GRP)

A fost inițial izolat în stomacul de porc. Are heptapeptidul terminal identic cu al bombesinei.

La om, GRP a fost identificat în: stomac, intestinul subțire, colon, pancreas, sistem nervos central și periferic. În funcție de numărul de aminoacizi, există mai multe forme moleculare (25). În tubul digestiv GRP este localizat exclusiv în neuroni (25).

GRP stimulează eliberarea unor peptide gastrointestinale, ca: gastrina, polipeptidul pancreatic, CCK, polipeptidul YY, enteroglucagonul, motilina și somatostatina (25).

Acțiunea fiziologică

După cum derivă din denumire, acțiunea fiziologică principală este stimularea secreției de gastrină. Crește secreția de HCl și independent de acțiunea sa asupra celulelor G (25).

GRP determină și contracția fibrelor musculare din stomac, intestin și vezica biliară, prin două mecanisme: a. direct; b. eliberarea de acetilcolină și bombesină. Prin acest mecanism poate reduce ingestia de alimente și induce senzația de sațietate.

Bibliografie

1. Andreica V. Secreția gastrică. În: *Tratat de gastroenterologie clinică,* vol. I sub redacția M. Grigorescu, O. Pascu, Ed. Tehnică, București 1996; 259-266.

2. Stanciu C. Explorarea secreției gastrice. În: *Gastroenterologie practică,* Ed. Junimea 1976; 194-200.

3. Mignon M, Valla D. Phisiologie sécrétorie gastrique chez l'homme. În: *Gastroenterologie* (Bernier J-J ed) Flammarion Médecine – Sciences, Paris1986; 231-238.

4. Malfertheiner P. Exocrine function of the stomach. Nutrition. 1988; 4: 151-153.

5. Rees WDW, Brown CM. Physiology of the stomach and duodenum. În: *Gastroenterology,* vol I, Bockus (Haubrich WS, Schaffener F eds). WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1995; 582-614.

6. Feldman M. Gastric secretion: normal and abnormal. In: *Gastrointestinal and Liver Disease,* 6th ed., (Feldman M Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds), WB Saunders Company 1999; cap. 38, CD.

7. Davenport HW. Gastric secretion, digestion and absorbtion. In: *Physiology of the digestive tract* (Davenport HW ed.) 5th edition, Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, London 1984; 113-142.

8. Lambert JR. The stomach and duodenum: gastritis, duodenitis and peptic ulceration. In: *Diseases of the gastrointestinal tract and liver* (Scherman DC, Finlayson NC, Camilleri M, Carter DC. eds) Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London 1997; 217-262.

9. Dougherty DF, Lucey MR, Yamada T. Gastric acid secretion. In: *Textbook of Gastroenterology* (T. Yamada ed.) JB Lippincott Company, Philadelphia 1991; 233-259.

10. Greenberger NJ. Stomach and duodenum. In: *Gastroduodenal disorders* (NJ Greenberger ed). Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass 1989; 50-73.

11. Bianchi Porro G, Halter F, Lazzaroni M. Peptic ulcer disease. In: *Gastroenterology and Hepatology* (Bianchi Porro G ed) McGraw-Hill International (UK) Ltd, London 1999; 167-180.

12. Mignon M, Valla D. Exploration de la secretion gastrique. In: *Gastroenterologie* (Bernier J-J ed) Flammarion Médecine – Sciences, Paris 1986; 239-251.

13. Hirschowitz BI. Management of duodenal ulcer. In: *Management of gastrointestinal diseases* (Winawer SJ, Almy TP eds) Gower Medical Publishing, New York, London 1992; 2.2-2.37.

14. Andreica V, Andreica M. Patologia esofagiană și gastrică de reflux. Ed. Dacia, Cluj Napoca 1989; 103-105.

15. Yeomans ND. The gastric mucus cells – structural considerations. Med. J. of Australia (suppl. Februarie 4) 1985; S3-S4.

16. Yeomans ND. Gastric mucus – chemistry, synthesis and secretion. Med. J. of Australia (suppl. Februarie 4) 1985; S7-S8.

17. Tasman-Jones C. Gastric mucus – physical properties and citoprotection. Med. J. of Australia (suppl. Februarie 4) 1985; S5-S6.

18. Andreica V., Andreica M. Infecția cu Helicobacter pylori în bolile stomacului și duodenului. Ed. Hippocrate, Sibiu 1994; 68-71.

19. Sewell RB. Prostaglandins – role in gastric mucosal protection. Med. J. of Australia (suppl. Februarie 4) 1985; S10-S13.

20. Crofford LJ. COX-1 and COX-2. Tissue Expression: implications and predictions. J. Rheumatol 1997 (suppl. 49) 24: 15-19.

21. Seibert K, Zhang Y, Leahy K at al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxigenase 2 in inflammation and pain. Proc. Natl. Acad. Sci 1994; 91: 12013-12017.

22. Euler AR. Gastroenterology: Eicosanoids and the gastrointestinal tract. In: *Prostaglandins in clinical practice* (Watkins WD ed). Raven Press, Ltd, New York 1989; 97-129.

23. Stern AJ. The gastric mucosal barrier. Med. J. of Australia (suppl. Februarie 4) 1985; S9-S10.

24. Andreica V., Dumitrașcu D, Sașcă N at al. Pepsinogen I serum level and Helicobacter pylori infection. Romanian Journal of Gastroenterology 1992; 1: 12-15.

25. Brand SJ, Schmidt WE. Gastrointestinal hormones. In: Yamada T și al., *Gastroenterology,* Ed. Lippincott Raven Press 1996, 2nd edition, part one, cap. 2, CD.

26. Maton PN. Management of acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. In: *Gastrointestinal pharmacology and therapeutics* (Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW eds) Lippincott Raven Publishers, Philadelphia-New York 1997; 65-73.

MOTILITATEA GASTRICĂ

Dan Lucian Dumitrașcu

Motilitatea este o funcție importantă a tubului digestiv. Ea intervine în asigurarea proceselor de digestie, propulsie și absorbție. Motilitatea gastrică este asigurată de musculatura stomacului și de sistemele reglatoare neuroumorale. Cuprinde trei aspecte fiziologice:

- relaxarea adaptativă, prin care stomacul se acomodează la alimentele ingerate și provoacă o creștere relativă a presiunii intraluminale;
- activitatea contractilă, responsabilă de amestecul alimentelor cu sucul gastric și de mărunțirea particulelor alimentare;
- evacuarea gastrică.

Evacuarea gastrică

Este intens studiată și mai bine cunoscută. Reprezintă un corolar al modificărilor fiziologice precedente. Ea cuprinde, într-un sens mai larg, și etapele de înmagazinare a alimentelor în stomac și de mărunțire a alimentelor. Viteza de evacuare a conținutului gastric optimizează procesele de digestie și absorbție din intestin (1).

În general, de la studiile clasice pe pisică ale lui Cannon, de la începutul secolului, se consideră că stomacul funcționează bicompartimentat. Porțiunea proximală are activitate contractilă redusă și este implicată mai ales în adaptarea stomacului la conținutul alimentar, iar stomacul distal este locul contracțiilor viguroase, declanșate de impulsurile electrice ale unui pacemaker localizat pe marea curbură (fig. 1). Transformarea stimulului electric în contracție musculară este determinată de stimuli neuroumorali.

Alimentele intră în stomac datorită unei relaxări receptive a fundusului și porțiunii superioare a corpului. Aceasta este mediată vagal încă din momentul deglutiției și este de scurtă durată. Urmează o relaxare de durată mai mare, denumită acomodare. Datorită acestei acomodări, creșterea volumului intragastric nu determină și creșterea presiunii intragastrice (2). Relaxarea adaptativă a stomacului proximal este realizată printr-un mecanism serotoninergic.

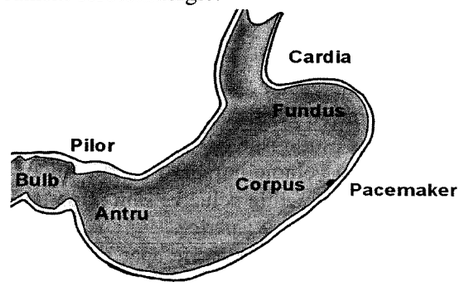


Fig. 1. Compartimentele stomacului.

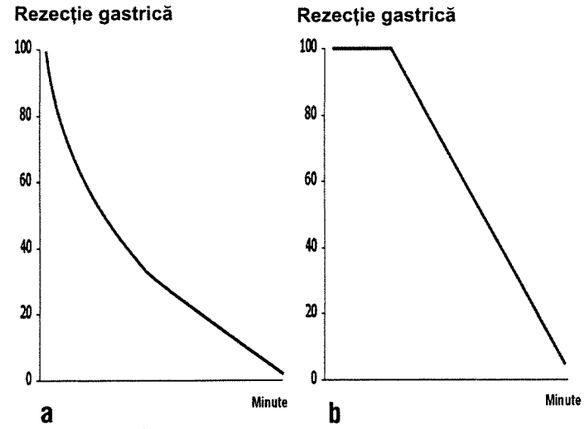


Fig. 2. Curbele de evacuare gastrică: 2a) prânz lichid; 2b) prânz solid.

Evacuarea gastrică se produce diferențiat pentru solide și pentru lichide, iar prânzurile semilichide se evacuează într-o manieră intermediară. Curba de evacuare a unui prânz lichid este exponențială (fig. 2a). Curba de evacuare a unui prânz solid are două segmente: unul liniar orizontal, care corespunde unei faze de inerție (lag), imediat după ce pătrund alimentele în stomac, și altul liniar oblic descendent, care corespunde evacuării propriu-zise a conținutului gastric, după prelucrarea mecanică și chimică (fig. 2b).

Evacuarea conținutului gastric solid nedigerabil se realizează printr-un mecanism electromecanic cu rol de expulzie: complexul motor migrator (CMM). Acesta se înregistrează doar în perioadele interdigestive și își are originea în antru. CMM reprezintă complexe de activitate motorie, care se propagă ciclic spre duoden, jejun și ileon. CMM are trei faze: faza I, fără activitate motorie, faza II cu contracții antrale de cca 1/min, care se coordonează cu contracțiile duodenale, și faza III, în cursul căreia antrul se contractă de cca 3 ori/min. CMM au un ritm de apariție tot la 2 ore. Contracțiile depășesc pilorul și se îndreaptă spre duoden. În duoden se produc și CMM proprii, în afara celor care sunt transmise din antru. Aceste contracții duodenale sunt de cca 3-4 ori mai frecvente. Ele sunt independente de CMM gastrice.

Există o particularitate a contracțiilor generate de pacemakerul gastric. Nu toate sunt capabile să obstrueze lumenul gastric, spre deosebire de undele peristaltice esofagiene. De asemenea, contracțiile nu apar la volume intragastrice mai mici de 150 ml (3). Contracțiile ocluzive sunt importante în asigurarea evacuării gastrice.

Fazele de activitate motorie apar în corelație cu fazele de contracție și relaxare ale fundusului. CMM sunt cele care asigură expulzia din stomac a resturilor nedigerabile, în cursul fazei III. Pentru expulzia particulelor alimentare intragastrice mai mari de 10 ml, este necesar ca, pe lângă contracțiile antrale, să se asocieze o relaxare pilorică importantă.

Coordonarea antro-piloro-duodenală este realizată prin numărul contracțiilor antrale care coincid cu relaxarea sfincterului piloric și care se continuă cu unde peristaltice duodenale, asigurând astfel propulsia bolului alimentar.

Există mai multe teorii referitoare la producerea evacuării gastrice, modele care s-au succedat în timp și care se completează reciproc.

Modelul bicompartimental este cel mai cunoscut și a fost conceput de Kelly în 1980 (4). Conform acestui model, evacuarea alimentelor depinde de relaxarea mai mult sau mai puțin accentuată a fundusului (dacă fundusul nu se relaxează, alimentul lichid trece rapid, ca printr-un tub, iar dacă acesta se relaxează, componenta solidă prânzului staționează mai mult în stomac, pentru a putea fi digerat). Totodată, solidele se evacuează datorită contracțiilor antrale. În prezent au apărut însă argumente în favoarea contribuției relaxării fundice la tranzitul solidelor, precum și a contribuției antrului la evacuarea lichidelor (5).

Modelul „componente multiple legate în serie" este considerat mai adecvat în prezent. Conform lui, la evacuarea stomacului contribuie succesiv fundusul, antrul, pilorul și intestinul subțire, care împreună determină propulsia chimului gastric.

Ritmul de evacuare a alimentelor depinde, desigur, și de valoarea lor calorică. Cu cât valoarea calorică a prânzului este mai ridicată, cu atât evacuarea se face mai încet. Un prânz noncaloric se evacuează cel mai repede, după o curbă de tip linear, iar unul bogat în lipide sau alimente acide se evacuează mai târziu. Solidele nedigerabile se elimină cel mai târziu.

Componentele unui prânz sunt stocate în stomacul proximal, de unde sunt progresiv presate către antru. Diametrul antral este mai mic atunci când conținutul gastric este nutritiv și lărgit când conținutul gastric este nenutrititiv, deoarece motilitatea antrală este mai pronunțată.

Modelul hidrodinamic privește conținutul gastric ca pe un lichid sau ca pe o suspensie, care se evacuează în funcție de gradientul de mărime și greutate, trecând prin pilor ca un râu printr-o zonă de îngustare a cursului său. Izbirea particulelor din conținutul gastric de pilor determină un contracurent care asigură măcinarea particulelor alimentare, până la dimensiuni compatibile cu trecerea prin pilor în fazele de relaxare ale acestuia.

Reglarea motilității gastrice depinde de sistemul nervos vegetativ extrinsec, de sistemul nervos enteric și de factori umorali.

Sistemul nervos vegetativ extrinsec intervine prin clasicul antagonism dintre parasimpatic (rol stimulator al motricității) și sistemul simpatic sau adrenergic (cu rol inhibitor).

Sistemul nervos enteric aparține tot sistemului nervos vegetativ, dar – datorită complexității sale funcționale și numeroșilor transmițători pe care îi posedă – i s-a dat și denumirea de sistem nonadrenergic-noncolinergic (NANC). El este subordonat sistemului nervos extrinsec și centrilor nervoși din sistemul nervos central.

Tabelul I

Factorii umorali care modulează motilitatea gastrică și efectul acestora

Rol excitator:
• acetilcholina
• gastrina
• colecistokinina
• substanța P
• dynorphina
• met-enkefalina
• leu-enkefalina
Rol inhibitor:
• VIP
• secretina
• glucagon
• oxidul nitric

Factorii umorali mai importanți în reglarea motilității gastrice apar în tabelul I.

Cel mai important peptid care stimulează evacuarea gastrică este motilina. Ceilalți întârzie evacuarea gastrică, fie prin reducerea forței de propulsie, datorită inhibării contracției musculare (VIP, NO), fie prin creșterea rezistenței la pasajul bolului alimentar, datorită creșterii contractilității antrale (gastrina).

Efectul motor se realizează prin intermediul ionului de Ca^{2+}. În membrana fibrelor musculare din peretele gastroduodenal există două tipuri de receptori de calciu: unii sunt operați de receptori și sunt activați prin interacțiunea cu agoniști specifici. Celălalt tip este operat de potențialul de membrană. Intervenția ionilor de calciu în procesul de contracție a musculaturii netede explică tendința de a trata tulburările de motilitate digestivă cu antagoniști de calciu.

Patologia evacuării gastrice

Evacuarea gastrică este mai frecvent încetinită, rareori accelerată (6). Evacuare gastrică încetinită poate apărea în cazuri de hipermotilitate sau de hipomotilitate. Prima situație este reprezentată de tahiaritmii sau disritmii ale antrului, care își pierde astfel capacitatea propulsivă (7). A doua situație este mai frecventă și se mai numește gastropareză. În tabelul II sunt prezentate cauzele de gastropareză.

Condițiile patologice care accelerează evacuarea gastrică sunt comparativ mult mai rare: faza inițială a neuropatiei vegetative (lezarea parasimpaticului

Tabelul II

Etiologia gastroparezei

Tranzitorie
• ileus postoperator
• gastroenterolocolite acute
• hipopotasemie
• hiperglicemie
• acidoză
• pancreatită acută
• medicamente: anticolinergice, morfină, β-mimetice, L-dopa etc.
• stres
Cronică
• diabet zaharat
• după vagotomie gastrică
• boala de reflux gastroesofagian (1/3 cazuri)
• paraneoplazică
• miopatii (dermatomiozită, miotonie)
• amiloidoză
• sclerodermie
• porfirii
• boli neurologice (neuropatii, tumori cerebrale, leziuni medulare)
• actinică
• anorexia nervoasă
• boala Chagas
• schistosomiază
• idiopatică

cu simpatic integru, ceea ce determină o hipersimpaticotonie): sindromul Zollinger-Ellison, unele cazuri de ulcer duodenal.

Gastropareza este consecința unei reduceri a contractilității antrale. Ecografic, se pune în evidență conturul gastric lărgit, cu conținut fluid sau alimentar și aria antrală mărită.

Gastropareza determină manifestări clinice sugestive: disconfort abdominal sau chiar durere epigastrică, greață, vărsături.

Tonusul gastric

Tonusul gastric reprezintă activitatea musculară de repaus a stomacului. Aceasta este o caracteristică fiziologică măsurabilă doar în ultimii 10-15 ani. Într-adevăr, manometria antrală nu poate înregistra activitatea motorie de bază a stomacului. Tonusul gastric se măsoară cu barostatul (8). Acesta este un dispozitiv electronic care menține o presiune constantă într-o pungă de aer introdusă în stomac (sau alt segment al tubului digestiv). Barostatul măsoară tonusul musculaturii gastrice ca raportul dintre variația volumului la presiune constantă. Un volum izobar redus denotă un tonus ridicat al pereților gastrici, pe când un volum mare semnifică relaxarea pereților gastrici.

Tonusul stomacului proximal este important pentru relaxarea și acomodarea prânzului. Contracțiile tonice ale stomacului proximal sunt controlate de nervul vag (9). După ingestia alimentelor, nutrienții ajunși în intestin comandă relaxarea musculaturii gastrice și scăderea tonusului gastric. Astfel, este reglată indirect și viteza evacuării gastrice, adică descărcarea de noi nutrienți în intestin.

Tonusul gastric este reglat și de presiunea din duoden, așa încât distensia mecanică a duodenului determină relaxarea tonusului gastric.

Patologia tonusului gastric

Stomacul proximal își poate pierde funcția de relaxare postprandială, cu rol de rezervor, având drept consecință alterarea acomodării gastrice. Deoarece tonusul gastric determină simptome (10), afectarea acomodării poate determina simptome postprandiale. Această situație apare în dispepsia funcțională (simptomele apar postprandial precoce în numeroase cazuri).

Lipsa relaxării stomacului proximal în dispepsia funcțională determină migrarea conținutului intragastric spre antru, deci o repartiție modificată a acestuia în favoarea antrului și în defavoarea stomacului proximal.

Bibliografie

1. Horowitz M, Fraser RJL. Gastroparesis: diagnosis and management. Scand J Gastroenterol 1995; 30 Suppl. 213: 7-16.

2. Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal control of gastric tone. Am J Physiol 1985; 249: G501-509.

3. Horowitz M, Dent J. The study of gastric mechanisms and flow: a Mad Hutter's tea party starting to make sense. Gastroenterology 1994; 107: 302-306.

4. Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and jejunal stomachs. Am J Physiol 1980; 249: G71-G76.

5. Meyer JH1992. The physiology of gastric motility and gastric emptying. În: Yamada T: *Textbook of gastroenterology,* Philadelphia: J.B. Lippincott 1991; 137-157.

6. Dumitrașcu DL, Pascu O. Dispepsia funcțională. Cluj: Editura Dacia 1999.

7. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL et al. Gastric emptying in diabetes: an overview. Diabet Med 1996; 13: 516-522.

8. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. Gastroenterology 1987; 92: 934-943.

9. Azpiroz F. Disordered function of the proximal stomach. Proceedings 4th European Postgraduate Course on Gastrointestinal Motility, Utrecht June 11-13, 1998.

10. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain gut axis in functional dyspepsia. Gastroenterology 1991; 101: 999-1006.

MIJLOACE DE EXPLORARE

EXPLORAREA SECREȚIEI GASTRICE

Vasile Andreica

Mijloacele de explorare a secreției gastrice se adresează constituenților secretați de celulele epiteliului gastric. După cum rezultă din capitolul *Secreția gastrică,* stomacul are două funcții secretorii: exocrină și endocrină. Explorarea secreției gastrice presupune aprecierea cantitativă sau calitativă a celor două componente funcționale ale stomacului.

Explorarea secreției de acid clorhidric

Secreția de acid clorhidric poate fi determinată prin: cantitatea de acid clorhidric secretată în condiții bazale *(Basal Acid Output = BAO);* stimularea maximală *(Maximal Acid Output = MAO);* vârful acid maxim *(Peak Acid Output = PAO);* răspunsul la stimuli alimentari (1,2,3,4).

Debitul acid bazal

Exprimă capacitatea stomacului de a secreta acid clorhidric în absența unor stimuli alimentari, farmacologici sau de altă natură. Pentru ca testul să fie corect interpretat, subiecții explorați trebuie, cu cel puțin 24 de ore înainte, să întrerupă medicația ce poate influența secreția gastrică. Se au în vedere în special antisecretoarele (blocanții receptorilor H_2 ai pompei de protoni, anticolinergicele etc.). Cu 8 ore înainte de efectuarea testului, se renunță la fumat, consum de alcool și cafea.

Explorarea capacității secretorii bazale se poate efectua în două condiții: testul de o oră sau testul nocturn de 12 ore (2).

Debitul acid bazal efectuat timp de o oră

Este de preferat să se determine dimineața, între orele 8-9.

Tehnică: o sondă nazogastrică (de tip Einhorn) se poziționează fluoroscopic în punctul cel mai decliv al stomacului. După îndepărtarea reziduului gastric se aspiră continuu timp de o oră. Debitul acid bazal se determină după formula de mai jos și se exprimă în mEq/h:

$$QH^+ = \frac{\text{Vol. (ml) x aciditatea titrabilă}}{1000}$$

Vol. = cantitatea de suc gastric aspirată și exprimată în ml.

Aciditatea titrabilă = numărul de ml de NaOH 0,1 N folosiți la titrarea acidului clorhidric pentru virarea culorii de la roșu la galben.

La acest test, se apreciază următorii parametri: cantitatea și compoziția reziduului gastric, cantitatea de suc gastric obținută prin aspirația continuă timp de o oră; debitul de acid clorhidric.

La persoanele sănătoase, rezidiul gastric (de dimineața) nu depășește 60-80 ml și este format din secreții gastrice și saliva înghițită în cursul nopții. O cantitate de peste 100 ml sugerează cel puțin trei posibilități: insuficiență evacuatorică gastrică, sindromul Zollinger-Ellison sau staza gastrică (gastropareză). Prezența resturilor alimentare pledează pentru insuficiență evacuatorie gastrică. Aspectul de „zaț de cafea" confirmă o hemoragie datorată unei suferințe esofagiene gastrice sau

duodenale. Prezența bilei în suc este markerul refluxului duodenogastric (5).

Al doilea parametru urmărit este cantitatea de suc gastric aspirată timp de o oră. În condiții fiziologice, se aspiră aproximativ 100-150 ml. Peste această cantitate, se pune în discuție o hipersecreție ce poate fi întânită la bolnavii cu ulcer duodenal și sindrom Zollinger-Ellison.

Debitul acid bazal la persoanele sănătoase este de: bărbați 2,4-6,6 mEq/h; femei 1,3-4,1 mEq/h.

La aproximativ 31% dintre subiecții explorați BAO a fost zero, iar limita maximă (normală) a fost de 10 mEq/h (3).

Testul nocturn de 12 ore

Se efectuează între orele 20 și 8 (6). Se aspiră din oră în oră și se obțin 12 eșantioane de suc gastric. Între orele 1-3 (noaptea), la persoanele sănătoase există pauză secretorie (lipsește HCl). Prezența HCl în toate probele definește starea „dissecretorie" și exprimă fenotipul bolii ulceroase (2).

Debitul acid bazal variază de la o persoană la alta. Este mai scăzut între orele 5-11 și crește între orele 14-23. Nu se cunoaște cauza acestei variații circadiene (2,3).

Prin determinarea debitului acid bazal se apreciază tonusul vagal.

Capacitatea secretorie maximală

Se estimează prin: stimularea maximală cu secretagogi exogeni, determinarea vârfului acid maximal sau stimularea cu alimente.

Stimularea maximală se efectuează cu următorii secretagogi exogeni: fosfat acid de histamină 0,04 ml/kg corp (testul Kay) sc; clorhidrat de histamină 0,025 mg /kg corp sc; pentagastrină 6 mg/kg corp, sc, im, iv; histalog 0,7-1,2 mg/kg corp sc; insulină 0,2 U/kg corp iv (1,2,3,7,8).

Testul se efectuează prin aspirația continuă a sucului gastric timp de o oră și este precedat de determinarea secreției bazale de HCl. Debitul acid se calculează după formula enunțată anterior.

Prin stimularea cu histamină, pentagastrină și histalog se apreciază masa celulelor parietale și capacitatea secretorie maximală a acestora.

Pentru a preveni fenomenele vasculare ale histaminei, cu 1/2 ore înainte se administrează 50 mg romergan ce blochează receptorii H_1, fără a influența funcția secretorie a stomacului.

La persoanele sănătoase debitul acid maximal este de 21,8-45,8 mEq/h.

Vârful acid maximal

Este reprezentat de valoarea cea mai mare de acid clorhidric obținută în timpul stimulării maximale în două probe succesive. Se calculează făcând suma celor două vârfuri. La persoanele sănătoase PAO este de 16,8-40 mEq/h. Limita maximă atinsă a fost 65,9 mEq/h.

Stimularea cu insulină (testul Hollander)

Se efectuează pentru a determina gradul de stimulare vagală. În practica clinică se recurge la acest test pentru aprecierea vagotomiei. Pentru a se realiza stimularea colinergică via nervul vag, glicemia trebuie să scadă cu 50%. Deseori testul trebuie întrerupt din cauza hipoglicemiei severe. În astfel de situații se administrează glucoză iv.

Stimularea alimentară a secreției de HCl

Se face prin două teste: a. prânzul fictiv (mestecă și scuipă); b. ingestia unui prânz standard. După alimentație, secreția de HCl crește aproape de capacitatea maximă.

Prânzul fictiv (sham feeding) stimulează nucleul dorsal al vagului datorită gustului, mirosului, consistenței și aspectului alimentelor.

Secreția de HCl crește datorită inervației colinergice a celulelor parietale, ECL și G. Gustul și consistența sunt mai importante în stimularea secreției de HCl decât mirosul și aspectul alimentelor. Vârful maxim al secreției de HCl este 50-60% din PAO (3). Aprecierea secreției de HCl se face prin pH-metrie intragastrică sau determinarea HCl din sucul gastric aspirat.

Stimularea secreției de HCl prin ingestia unui prânz standard – deși secreția de HCl crește rapid după alimentație, în realitate pH-ul tinde spre 4-5 datorită tamponării acidului de către alimente. La două ore postalimentar pH-ul gastric scade sub valoarea bazală din cauza golirii stomacului și a continuării secreției de HCl la valori relativ înalte (2,3).

Creșterea secreției de HCl după alimentație se explică prin trei mecanisme: a. stimularea vagală (descrisă anterior); b. distensia gastrică; c. stimularea chimică a unor receptori din mucoasa gastrointestinală (2,3).

Distensia gastrică determină creșterea secreției de HCl prin mecanism vagal. Fenomenul este prezent atât după ingestia de alimente, cât și după insuflarea unui balon în stomac (3).

Constituenții chimici din alimente stimulează mai puternic secreția de HCl decât distensia gastrică. Prin interacțiunea cu mucoasa gastrică, rata de secreție a HCl crește. Stimularea receptorilor intestinali determină o inhibiție a secreției acide.

Din cauza alimentelor în stomac, capacitatea secretorie se poate aprecia numai prin pH-metrie intragastrică.

Metodele de determinare a HCl-ului prin aspirația sucului gastric au anumite dezavantaje. Chiar dacă sonda este bine poziționată, 5-10% din sucul gastric este evacuat în duoden și astfel nu poate fi dozat tot HCl secretat. Bicarbonatul secretat în stomac, refluxul biliar și saliva neutralizează o parte din ionii H^+. Retrodifuziunea H^+ în mucoasa gastrică este un al treilea mecanism prin care o parte din HCl scapă dozării.

Concentrația H^+ din sucul gastric aspirat se poate determina prin două metode: titrarea *in vitro;* și determinarea *in vitro* a pH-ului.

Titrarea *in vitro* cu NaOH este cel mai des utilizată. Cantitatea de NaOH folosită pentru titrare reprezintă aciditatea titrabilă și se exprimă în mEq/l.

Determinarea *in vitro* a pH-ului este a doua posibilitate de apreciere a secreției de HCl. Prin această tehnică se determină activitatea H^+ și nu concentrația de HCl. Convertirea la concentrație se face prin înmulțirea volumului de suc gastric cu coeficientul de activitate a H^+.

Titrarea in vivo (intragastric) este o altă metodă de apreciere a capacității secretorii gastrice. Se folosește în condiții bazale și după stimularea alimentară.

Un electrod de pH se introduce în stomac și se determină pH-ul. După alimentație pH-ul se determină la interval de 2-3 min. Dacă scade, pe o sondă nazo-gastrică se introduce bicarbonat de sodiu până pH-ul atinge o valoare inițială. Numărul de ml infuzați în stomac pentru a menține pH-ul constant reprezintă echivalentul de HCl pe o perioadă de timp dată.

pH-metria intragastrică pe 12-24 permite determinarea variației pH-ului, dar fără a estima concentrația de H^+. Este utilă în aprecierea acțiunii antisecretorii a unor medicamente.

Explorarea secreției de bicarbonat

Măsurarea bicarbonatului gastric este dificil de realizat, deoarece ionul HCO_3^- reacționează cu H^+ și convertit în CO_2. Dacă acceptăm că toată cantitatea de CO_2 derivă din HCO_3^- gastric și mucoasa este impermeabilă pentru CO_2, atunci prin determinarea pH-ului și a pCO_2, aplicând ecuația Henderson-Hesselbach, este posibilă calcularea ratei de secreție a bicarbonatului.

O altă metodă de dozare a bicarbonatului constă în inhibiția HCl cu antisecretoare. Se știe că HCO_3^- neutralizează echimolar H^+, rezultând H_2O și CO_2. Astfel este posibilă determinarea HCO_3^- prin titrarea *in vitro* cu HCl a sucului gastric.

Se știe însă că, în stomac, o parte din bicarbonat provine din salivă și din refluxul duodenogastric. Chiar dacă în timpul determinării saliva este colectată într-un vas, o parte este înghițită involuntar. Se apreciază că bicarbonatul salivar poate reprezenta până la 13% din totalul bicarbonatului gastric. Pentru a exclude cele două componente (salivară și duodenală), din sucul gastric se determină izoamilaza salivară și bilirubina. Aplicând anumite formule de calcul, se determină cu aproximație bicarbonatul secretat de stomac (9).

În patologia gastrică determinarea bicarbonatului nu are o semnificație deosebită.

Explorarea secreției de pepsinogen

Inițial, pepsinogenul s-a determinat prin electroforeză, identificându-se astfel cele șapte fracțiuni. În laboratorul clinic, pentru dozarea PG I și PG II se folosesc metode radioizotopice. Din sângele periferic se determină PG I și PG II, iar din urină PG I (4,10). PG I peste 100 ng/ml se asociază cu ulcerul duodenal (11).

Explorarea secreției de mucus

În structura mucusului gastric există două tipuri de glicoproteine: acide și neutre.

Determinarea secreției de mucus se face din sucul gastric și pe fragmentul de mucoasă prelevată în timpul endoscopiei.

Pe fragmentul de mucoasă gastrică se pot determina glicoproteinele: cele neutre prin coloratia PAS, iar cele acide prin coloratia albastru-acian. Cele două colorații permit aprecierea semicantitativă a glicoproteinelor (intracelulare și extracelulare).

Din sucul gastric, prin metode biochimice, se determină componentele glicoproteinelor. Prin aceste mijloace se obțin informații privind numai mucusul extracelular, solubil.

Explorarea secreției de gastrină

Gastrina se dozează radioimunologic din ser (10). Gastrina bazală *(à jéun)* este de aproximativ 50 pg/ml (10). Există mici variații în funcție de metodele folosite. Cu tehnici speciale se pot doza toate formele moleculare ale gastrinei.

Gastrinemia provocată

Se efectuează când există ipoteza clinică a sindromului Zollinger-Ellison (4). Provocarea se face prin stimularea celulelor G cu secretină și calciu (4,10).

Testul cu secretină constă în administrarea iv în bolus a 2 U/kg corp. Înainte de administrarea secretinei se determină gastrinemia bazală. După injectarea secretinei, la 2, 5, 10, 15 și 20 min se recoltează eșantione de sânge. Creșterea gastrinemiei cu peste 200 pg/ml față de valoarea bazală

este înalt sugestivă pentru sindromul Zollinger-Ellison (4).

Testul cu calciu constă în administrarea calciului intravenos în doză de 5 mg/kg corp. Din cauza efectelor cardiovasculare testul nu se aplică (10).

Ceilalți hormoni secretați în stomac nu se determină decât în scop de cercetare.

Indicațiile explorării secreției gastrice

Odată cu introducerea examenului endoscopic și a biopsiei, explorarea secreției gastrice exocrine și-a pierdut din importanță.

În ulcerul duodenal, hipersecreția de HCl interesează aproximativ 50% dintre bolnavi. Determinarea HCl-ului nu se justifică la bolnavii cu ulcer duodenal diagnosticat endoscopic sau radiologic. În cazurile cu sindrom dispeptic de tip ulceros, dar endoscopic și radiologic negative, sondajul nocturn poate aduce, prin starea dissecretorie, argumente în favoarea bolii ulceroase. Trebuie subliniat că această stare poate fi întâlnită și la persoane sănătoase.

PG I crescut constituie un marker al ulcerului duodenal.

În ulcerul gastric se pot întâlni hiperclorhidrie, normoclorhidrie și hipoclorhidrie. Determinarea secreției de HCl se justifică numai când examenul histologic nu este concludent. Aclorhidria histaminorefractară, în prezența unei leziuni ulceroase, pledează cu mare probabilitate pentru cancerul gastric.

Cancerul gastric poate evolua cu normo-, hipo- sau aclorhidrie. Debitul de HCl nu reprezintă un criteriu de diagnostic în neoplasmul gastric.

Sindromul Zollinger-Ellison reprezintă o condiție patogenetică în care se indică determinarea debitului acid bazal și stimulat. În condiții bazale, debitul acid este în jur de 35-40 mEq/h. După stimularea maximală, creșterea este nesemnificativă deoarece există o stimulare naturală, permanentă, dată de gastrină.

Gastrinemia bazală sau provocată este un test de confirmare a bolii.

În gastrita cronică atrofică este necesară estimarea secreției de HCl. Aclorhidria histaminorefractară reprezintă un risc pentru dezvoltarea cancerului gastric.

Bibliografie

1. Andreica V. Secreția gastrică. În: *Tratat de gastroenterologie clinică,* vol. I sub redacția M. Grigorescu, O. Pascu, Ed. Tehnică, București 1996; 259-266.

2. Rees WDW, Brown CM. Physiology of the stomach and duodenum. In: *Gastroenterology,* vol I, Bockus (Haubrich WS, Schaffener F eds). WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1995; 582-614.

3. Feldman M. Gastric secretion: Normal and abnormal. In: *Gastrointestinal and Liver Disease,* 6th ed., (Feldman M Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds), WB Saunders Company 1999; cap. 38, CD.

4. Lambert JR. The stomach and duodenum: gastritis, duodenitis and peptic ulceration. In: *Diseases of the gastrointestinal tract and liver* (Scherman DC, Finlayson NC, Camilleri M, Carter DC. eds) Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London 1997; 217-262.

5. Andreica V, Andreica M. Patologia esofagiană și gastrică de reflux. Ed. Dacia, Cluj Napoca 1989; 103-105

6. Brand SJ, Schmidt WE. Gastrointestinal hormones. In Yamada T și al., *Gastroenterology* Lippincott Raven Press 1996, 2nd edition, part one, cap. 2, CD.

7. Stanciu C. Explorarea secreției gastrice. În: *Gastroenterologie practică,* Ed. Junimea 1976; 194-200.

8. Oproiu A. Ulcerul gastric și duodenal. În: *Medicină internă – bolile digestive, hepatice și pancreatice,* vol. III, sub redacția L. Gherasim, Ed. Medicală, București 1999; 137-216.

9. Greenberger NJ. Stomach and duodenum. In: *Gastroduodenal disorders* (NJ Greenberger ed). Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass. 1989; 50-73.

10. Mignon M, Valla D. Exploration de la secretion gastrique. In *Gastroenterologie* (Bernier J-J ed) Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1986; 239-25.1

11. Davenport HW. Gastric secretion, digestion and absorbtion. In: *Physiology of the digestive tract* (Davenport HW ed.) 5th edition, Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, London 1984; 113-142.

EXPLORAREA MOTILITĂȚII GASTRICE

Dan Lucian Dumitrașcu

Investigarea motilității gastrice este importantă pentru studiul comportamentului stomacului în diferite afecțiuni, pentru analiza mecanismului patogenetic al dispepsiei funcționale, ca și pentru explorarea unor simptome care nu pot fi explicate prin tehnici imagistice. Au fost dezvoltate numeroase metode, dintre care puține sunt accesibile pe scară largă și care nu concordă întotdeauna în ceea ce privește la valoarea lor diagnostică. O parte din ele au fost concepute în scopul cuantificării timpului de evacuare gastrică (1) sau a tonusului gastric (2).

Principalele metode utilizate în explorarea motilității gastrice figurează în tabelul 1.

Tabelul I

Metode de investigare a motilității gastrice

Radiologice:
– bariu pasaj
– prânz cu bariu *(barium burger)*
– markeri radioopaci
Tehnici bazate pe intubație:
– cu prânzuri alimentare
– cu coloranți diluați
Scintigrafie gastrică:
– cu scanner
– cu gammacameră
Manometrie antro-duodenală
Ecografie
– în timp real
– Doppler
Teste respiratorii cu C13 sau C14
Testul cu acetaminofen
Electrogastrografie
Tehnici bazate pe impedanță
Tehnici bazate pe ferromagnetism

Metoda radiologică este metoda clasică de explorare a motilității gastrice. Ea se realizează cel mai frecvent cu pastă baritată. Tranzitul gastric baritat dă informații calitative asupra evacuării gastrice. Tendința de optimizare a examenului radiologic a condus la dezvoltarea unor tehnici mai sofisticate, de exemplu prânzul baritat *barium burger* și prânzul cu markeri radioopaci. Aceste metode sunt rar folosite în prezent, deoarece produc o iradiere care se poate evita prin metodologii mai noi. De aceea, tratatele recente nu mai consemnează radiologia decât ca metodă istorică.

Metodele bazate pe utilizarea sondei nu mai sunt prea frecvent folosite. Ele constau în estimarea timpului necesar parcurgerii de către un prânz-test a stomacului și ajungerii sale în duoden. Astfel de metode utilizează ca test alimentar serul fiziologic, prânzuri mixte, diverși coloranți (în care caz se măsoară diluția intraduodenală sau intestinală a colorantului la un interval de timp dat) etc. Marele inconvenient al acestor metode constă în faptul că tehnica este relativ invazivă, mai greu acceptată de o parte din bolnavi și produce artefacte prin prezența unei sonde în stomac și în aval de stomac. De aceea, sunt mai rar utilizate. O variantă poate totuși furniza indirect informații despre motilitate: este vorba despre măsurarea pH-ului intragastric. pH-metria pe 24 h a conținutului gastric ne oferă date privitoare la episoadele de reflux duodenogastric (care determină creșterea pH-ului intragastric).

Metoda scintigrafică este cea mai utilizată în practică în laboratoarele specializate și este în

general considerată ca standardul de aur al estimării evacuării gastrice. Metodele radioizotopice aplicate datează de aproape 40 de ani, de la studiul procesului de absorbție prin detectarea radiometrică (Lundh, 1957). Ulterior, Berkowitz (1964) a aplicat izotopii la studiul tranzitului gastric pentru lichide, iar Griffith și colab. (1966) pentru solide. Prima scintigrafie gastrică în dublă fază se datorează lui Heading, în 1976 (3). În decursul anilor au fost mai fost sugerate diverse alte metode. Un exemplu de scintigrafie gastrică apare în fig. 1.

Principiul metodei radioizotopice constă în încorporarea unui nucleu radioactiv în prânzuri lichide, solide sau mixte. Se consideră că golirea gastrică a nuclidului reprezintă comportamentul prânzului testat și, deoarece lichidele și solidele se golesc diferit, identificarea precisă a fiecărei faze e necesară pentru definirea corectă a golirii gastrice. În mod curent se utilizează metoda cu un singur marker. Trecerea prin stomac este măsurată prin radiometrie externă. Datele se prelucrează ulterior, pentru a se obține diverși parametri capabili să exprime viteza de evacuare gastrică.

Pentru exprimarea cantitativă a evacuării gastrice, se utilizează timpul de înjumătățire al curbei T/2.

Ecografia – una dintre primele tentative de explorare a motilității gastrice prin sonografie aparține lui Bateman și Whittingham, în 1982. Bolondi și colab., în 1985 (4), au utilizat un singur traductor aplicat la nivelul epigastrului și au măsurat aria antrală într-un singur plan. Au obținut astfel o curbă a umplerii și golirii gastrice. De aici s-a putut cuantifica viteza de golire gastrică prin intermediul timpului de înjumătățire (T/2). În fig. 2 este ilustrat aspectul ecografic al ariei antrale, pe baza căruia se calculează evacuarea stomacului.

Metoda ecografică mai poate fi utilizată pentru caracterizarea contracțiilor antrale și pentru

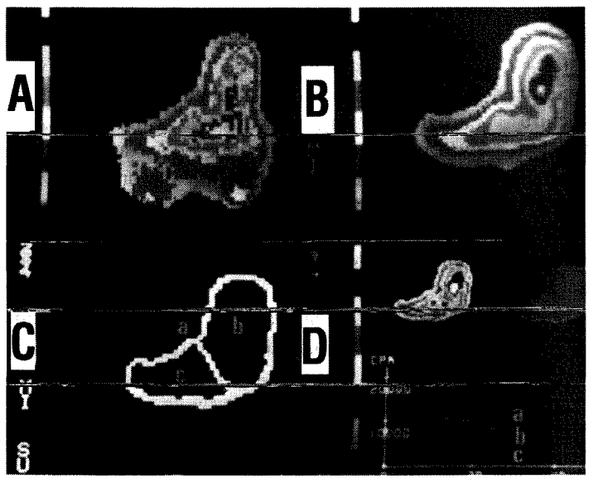


Fig. 1. Scintigrafie gastrică (colecția S. Cotul). Variațiile impulsurilor colectate în regiunea corpului și a antrului raportate la timp permit estimarea curbei de evacuare gastrică.

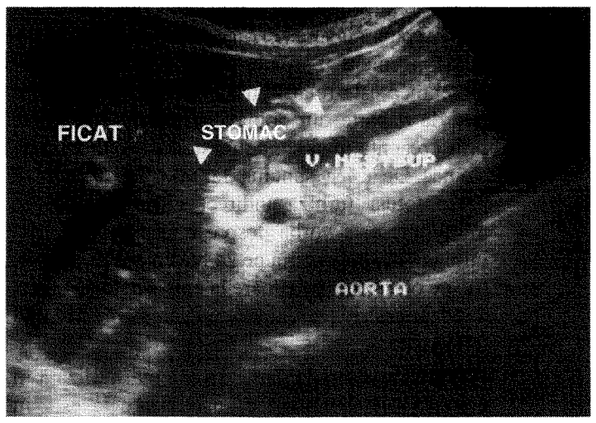


Fig. 2. Ecografie gastrică. Se vizualizează antrul. Variația ariei antrale *à jeun* și postprandial permite estimarea evacuării gastrice.

determinarea coordonării antroduodenale și a mișcărilor conținutului intraluminal. Recent s-a propus utilizarea tehnicii Doppler pentru studiul fluxului transpiloric.

Stomacul proximal poate fi și el evidențiat ecografic. Variația postprandială a volumului sau ariei stomacului proximal poate identifica tulburările de motilitate ale stomacului proximal (5) (fig. 3).

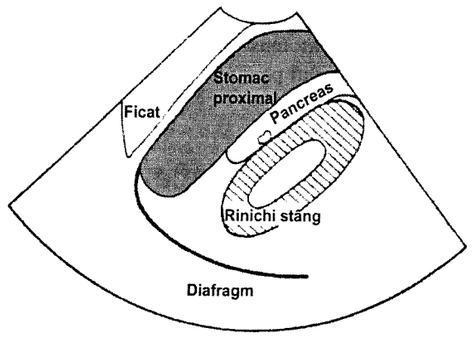


Fig. 3. Schema utilizată la măsurarea ecografică a evacuării stomacului proximal.

Metoda manometrică furnizează informații despre contracțiile musculaturii gastrice. Este foarte utilă pentru determinarea motilității antrale, dar implică și dezavantaje: este invazivă și uneori refuzată de pacienți; expune la radiații cu prilejul poziționării sondei; are consecințe terapeutice limitate; oferă rezultate cu mare variabilitate interindividuală. Scopul principal al manometriei antropiloroduodenale este acela de a urmări contracțiile antrale, coordonarea antropiloroduodenală și motilitatea duodenală.

Înregistrările manometrice au demonstrat că la evacuarea stomacului intervin contracțiile tonice ale fundusului și contracțiile coordonate ale antrului, pilorului și duodenului. Alterările evacuării gastrice sunt datorate unor tulburări ale contractilității antrale, ale relaxării fundice cu redistribuirea alimentelor între cele două compartimente ale stomacului, creșterii tonusului piloric sau a contracțiilor sale, necoordonării antroduodenale.

Electrogastrografia este puțin utilizată, numai în laboratoare specializate, și se bazează pe înregistrarea variației curentului electric la suprafața epigastrului, procedeu similar cu electrocardiografia. Acest curent electric este produs de fibrele musculare netede din cele două treimi distale ale stomacului. Înregistrarea se poate face și experimental, cu electrozi implantați în mucoasa gastrică sau în seroasă (în cursul intervențiilor chirurgicale din abdomen). Lipsa de precizie a metodei a făcut ca ea să nu aibă o răspândire mai largă. Se pare că valoarea ei diagnostică ar putea fi mai bună în vărsăturile psihogene și în gastroparezele severe.

Testul cu acetaminofen *(paracetamol)* este un test indirect. Se bazează pe faptul că absorbția acestei substanțe este practic neglijabilă în stomac, deci monitorizarea nivelului său plasmatic reflectă viteza de evacuare gastrică. Dozarea plasmatică a medicamentului administrat odată cu un prânz-test se măsoară prin spectrofotometrie sau prin cromatografie în mediu lichid de mare performanță (HPLC). Se poate efectua și testul cu sulfasalazină.

Teste respiratorii – metoda bazată pe testele respiratorii *(breath test)* este tot indirectă. Există mai multe tehnici. Una este bazată pe *carbon radioactiv C_{14}, marcat cu acid octanoic*. Dozarea carbonului radioactiv din CO_2 expirat reprezintă un marker al vitezei de evacuare a stomacului, deoarece metabolizarea acidului octanoic se produce doar când substanța ajunge în intestin.

Există și teste respiratorii bazate pe carbon 13, care nu este radioactiv. Pentru prânzul solid se folosește acid octanoic (octanoat de sodiu), iar pentru prânzul lichid, acetat de sodiu, marcate cu C_{13}. Tehnica se bazează pe măsurarea concentrației de C_{13} din CO_2 expirat, prin spectroscopie de masă sau prin spectroscopie în infraroșu. În fig. 4 este prezentată o curbă de evacuare din stomac a unui prânz lichid marcat cu acetat-C_{13}.

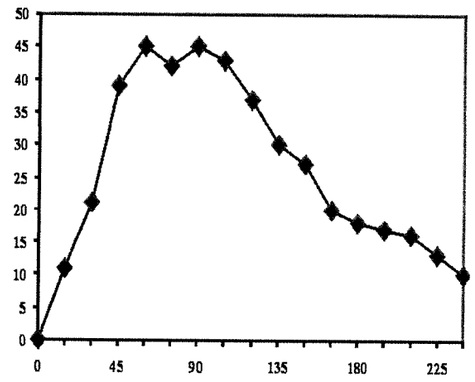


Fig. 4. Curbă de evacuare gastrică estimată cu C_{13}-acetat.

Tomografia cu potențial aplicat este o metodă în stadiu experimental și se bazează pe variația rezistivității. Ea poate fi aplicată, la scara unor studii clinice, pentru măsurarea schimbării de viteză a golirii gastrice.

Epigastrografia de impedanță se bazează pe variația impedanței înregistrate la suprafața abdomenului, epigastric, la trecerea unui prânz-test prin stomac.

Au fost încercate și alte metode: cu *detectorul de metale*, după ingestia unei bile metalice, sau prin *rezonanță magnetică*, utilizând un complex de gadoliniu adăugat prânzului test, ș.a., dar ele nu s-au răspândit în practică.

Între aceste metode există deosebiri privitoare la natura informațiilor pe care le furnizează. Astfel, studiile radiologice și scintigrafice sunt dedicate exclusiv explorării tranzitului gastric, la fel și tehnicile bazate pe absorbția de medicamente sau testele respiratorii. Ecografia oferă în plus și capacitatea de a observa contracțiile pereților gastrici. Același obiectiv se poate îndeplini și la scintigrafie, dar cu detectori de mare rezoluție și prin asociere cu analiza spectrală. Rezonanța magnetică nucleară evidențiază, de asemenea, contracțiile parietale gastrice. Manometria, în schimb, înregistrează presiunile intraluminale, iar informațiile despre contractilitatea mușchilor din pereții stomacului oferă indirect date despre pasajul prin stomac al conținutului gastric. Electrogastrografia, electromiografia intraluminală și cea invazivă (înregistrată intraoperator prin puncționarea pereților gastrici) oferă date despre activitatea mioelectrică a stomacului (6).

Se recurge la fiecare dintre aceste metode în funcție de obiectivul propus pentru investigare și de dotarea materială.

Pentru explorarea tonusului gastric se utilizează *barostatul* (care măsoară volumul intragastric la presiune constantă în interiorul stomacului). Barostatul permite determinarea tonusului gastric, adică al contractilității gastrice fazice. Printr-un mecanism electronic, barostatul menține o presiune constantă în lumenul stomacului (sau a altui organ în care este amplasat) și permite variația volumului. Un volum mai mare reflectă un tonus redus (stomac relaxat) și invers, un volum redus reflectă un tonus crescut (stomac contractat). Presiunea de lucru a barostatului este ajustată individual până la 1 mmHg sub presiunea intraabdominală (identificată ca domeniul în care volumul variază cu respirația). Barostatul nu măsoară valoarea absolută a tonusului, ci doar variația tonusului.

Recent s-a construit, în scop de cercetare, dispozitivul denumit tensostat, care măsoară tensiunea de la nivelul peretelui gastric.

Bibliografie

1. Scarpignato C. Gastric emptying measurement in man. În Scarpignato C, Bianchi Porro G: *Clinical investigation of gastric function.* Basel: Karger 1990.

2. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. Gastroenterology 1987; 92: 934-943.

3. Andreica V, Cotul S, Dumitrașcu DL, Tamas S. Scintigrafia secvențială gastrică. În: Cotul S. *Scintigrafia secvențială în gastroenterologie.* Cluj: Ed. Dacia 1988: 63-77.

4. Bolondi L, Bortoloti M, Santi V și colab. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasound. Gastroenterology 1985; 89: 752-759.

5. Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. Monitoring posprandial size of the proximal stomach by ultrasonography. J Ultrasound Med 1995; 14: 81-89.

6. Kellow JE, Delvaux MM, Azpiroz F și colab. Principles of applied neurogastroenterology. In: Drossman DA și colab. Rome II: *The functional gastrointestinal disorders.* McLean, VA: Degnon Associates, 2000: 91-156.

GASTRITELE

Vasile Andreica

Cadru nosologic

Gastritele sunt inflamații acute sau cronice, difuze sau focale ale mucoasei stomacului. Termenul de gastrită a fost introdus în 1908 de Brousoas. Poate nici un alt termen din gastroenterologie nu a generat atâta ambiguitate și confuzie ca aceasta. Gastrita este interpretată diferit de clinician, endoscopist și morfopatolog. Conceptul s-a dezvoltat începând cu studiile histologice pe piesele de rezecție gastrică. Prin introducerea examenului endoscopic și a biopsiei s-a produs o mutație în diagnosticul gastritei. Criteriul histologic a devenit primordial pentru determinarea severității și a extinderii leziunilor.

Epidemiologie

Nu există simptome caracteristice gastritei. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici (1).

Incidența și prevalența reală a gastritelor nu sunt cunoscute. Există însă studii ce prezintă aproximativ prevalența bolii, întrucât bolnavii, fiind asimptomatici, nu sunt luați în evidențele medicale.

În țările industrializate, gastrita este rară la copii, în schimb în cele în curs de dezvoltare prevalența este mult crescută. În țările occidentale, la adulții peste 60 de ani, prevalența gastritei este de 50-60% (2). În țările slab dezvoltate prevalența bolii, la populația peste 50 de ani, poate ajunge la 100% (1,2).

Clasificarea gastritelor

De-a lungul anilor s-a propus o serie de clasificări ale gastritelor, pornindu-se de la criterii clinice, topografice, funcționale, imunologice, endoscopice, radiologice și etiologice.

Pentru o mai bună înțelegere a clasificării actuale a gastritelor, redăm în continuare principalele tipuri de gastrite descrise în ultimii 30 de ani.

În 1972, Whitehead și colab. descriu, pe baza criteriului morfologic, două tipuri de gastrită: gastrită cronică superficială și gastrită cronică atrofică ± metaplazie intestinală.

Strickland și McKay (1973), utilizând doar criteriul topografic, identifică două tipuri de gastrită: tipul A – gastrita cronică atrofică ce interesează corpul gastric și tipul B – gastrită cronică antrală.

În 1975, Glass și Pitchumoni, recurgând tot la criteriul topografic, descriu tipul AB de gastrită (difuză) ce interesează corpul și antrul.

Kekki și colab. (1987), folosind tot criteriul topografic, descriu trei tipuri de gastrită: fenotipul A – gastrită cronică atrofică localizată la corpul gastric, fenotipul B – gastrită cronică atrofică antrală și fenotipul AB – gastrită cronică atrofică difuză (antru și corp).

Coreea (1980 și 1988), pe baza criteriului etiopatogenetic, identifică trei tipuri de gastrită: gastrita cronică autoimună cu atrofie corporeală, gastrita cronică antrală hipersecretorie și gastrita cronică multifocală indusă de factorii de mediu.

Yardley (1990) consideră că gastrita nu este o boală progresivă și, pe baza metaplaziei intestinale, descrie următoarele tipuri: gastrită cronică atrofică tipul A cu metaplazie intestinală ce interesează corpul gastric, gastrită cronică nespecifică (HP, antiinflamatoare, reflux biliar), gastrită cronică atrofică tipul B cu metaplazie intestinală localizată la antru.

Cea mai spectaculoasă descoperire care a modificat concepțiile etiopatogenetice și terapeutice a avut loc în 1983 și aparține autorilor Warren și Marshall. Aceștia au descoperit o bacterie spiralată ce populează stomacul, cunoscută astăzi sub denumirea de *Helicobacter pylori* (HP), și care reprezintă cauza principală a gastritei bacteriene.

După descoperirea bacteriei HP, clasificările anterioare au fost revizuite și s-a propus o clasificare patogenetică și etiologică. Pentru unificarea tuturor elementelor (clinice, endoscopice, histologice și etiologice), un grup de lucru format din specialiști în gastroenterologie a propus în anul 1990, la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney, o nouă clasificare a gastritelor, cunoscută sub denumirea de *sistemul Sydney de clasificare a gastritelor.*

Clasificarea Sydney cuprinde două compartimente: histologic și endoscopic (fig. 1).

Din această perspectivă, gastritele sunt descrise în baza a doi parametri: endoscopic și histologic (clasificare endoscopică și clasificare histologică). Nu există o corelație perfectă între cele două compartimente.

Clasificarea endoscopică îl obligă pe endoscopist să descrie aspectul macroscopic al mucoasei gastrice. Endoscopic, inflamația mucoasei gastrice se traduce prin: edem, eritem, friabilitate, exsudate, eroziuni plate și varioliforme. Se vor consemna și aspectul pliurilor, atrofia mucoasei și punctele hemoragice.

Clasificarea histologică rezultă din examinarea fragmentului de mucoasă gastrică biopsiată. Biopsiile necesare clasificării histologice se obțin astfel: la 2 cm de pilor câte una pentru ambele fețe și la nivelul corpului gastric, separat pentru fața anterioară și posterioară. Clasificarea histologică cuprinde 3 componente: morfologică, topografică și etiologică.

Componenta topografică presupune localizarea procesului inflamator: antral, corporeal sau difuz (pangastrită).

Componenta etiologică va fi precizată atunci când este posibil. Dacă nu se pot identifica factorii etiologici, se va specifica termenul idiopatic.

Fără a intra în controversă cu sistemul Sydney, redăm clasificarea gastritelor recurgând la literele din alfabet, dar cu următoarele semnificații: tipul A – gastrită cronică atrofică autoimună cu metaplazie intestinală localizată la corpul gastric ± anemie pernicioasă, tipul B – gastrită cronică bacteriană produsă de HP care interesează în principal antrul, tipul C – gastrita cronică chimică (reflux biliar, medicamente, alcool).

Deși s-au propus mai mulți parametri pentru clasificarea gastritelor (parametri controversați), clasificarea în gastrite acute, cronice și alte tipuri este aproape unanim acceptată (tabelul I).

Gastritele acute se caracterizează printr-o evoluție scurtă și infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile.

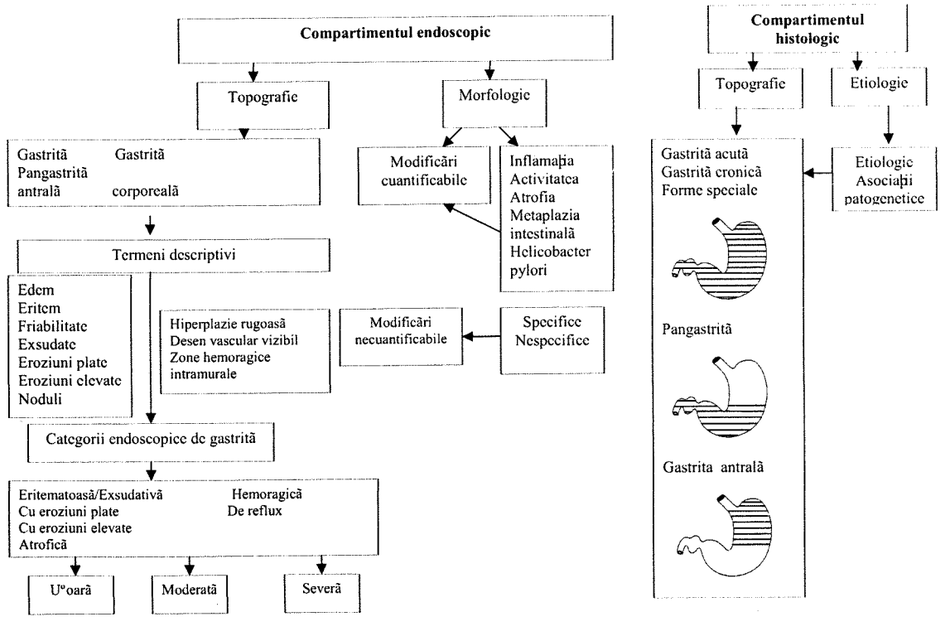


Fig. 1. Clasificarea Sydney a gastritelor.

Tabelul I

Clasificarea gastritelor

Acute
– gastrite erozive – hemoragice
– gastrita acută indusă de *Helicobacter pylori*
– gastrita flegmonoasă
Cronice
– gastrita cronică produsă de *Helicobacter pylori* (tip B)
– gastrite chimice (tip C)
– de reflux
– antiinflamatoare
– alcool
– gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală
– autoimună (tipul A) cu anemie Biermer
– produsă de factori de mediu (fără anemie Biermer)
Alte tipuri de gastrite cronice
– gastrite granulomatoase
– gastrita hiperplastică Ménétrier
– gastrita limfocitară
– gastrita eozinofilică
– gastrite infecțioase (altele decât cele produse de HP)

Entitățile incluse în cadrul gastritelor acute sunt bine definite pe criterii clinice, etiologice, histologice și evolutive.

Gastritele cronice sunt definite prin evoluție prelungită și infiltrat cu mononucleare. Gastritele cronice cuprind entități definite prin termeni înrudiți sau sinonimi, dar cu patogeneză, evoluție și etiologie diferite (1).

Gastritele acute

Gastrita acută erozivă și hemoragică

Gastrita acută erozivă se caracterizează prin ulcerații superficiale, fără a depăși musculara mucoasei.

În literatură, acest tip de gastrită este redat sub diferiți termeni sinonimi: gastrita acută erozivă, gastrita acută hemoragică, gastrită acută, gastrită acută de stres, gastropatia acută indusă de antiinflamatoare nonsteroidiene, gastropatie hemoragică (1).

Curling prezintă 12 cazuri cu arsuri extinse care aveau în același timp leziuni gastroduodenale. Acestea au intrat în literatură sub denumirea de *ulcerul Curling*. Ulcerațiile gastrice asociate leziunilor sistemului nervos central (traumatisme, intervenții chirurgicale) sunt cunoscute sub termenul de *ulcerul Cushing*.

Epidemiologie

În secțiile de terapie intensivă leziunile de stres apar cu o incidență de 80-100%. Dintre acestea 10-30% dezvoltă hemoragie digestivă ocultă, iar 1-3% hemoragie severă ce necesită transfuzie. Mortalitatea datorată leziunilor de stres este de 5-7%. La copiii decedați prin diferite suferințe respiratorii, meningoencefalite, septicemie, incidența leziunilor de stres este de 6,9%.

Gastrita acută medicamentoasă apare la 40% dintre bolnavii ce folosesc antiinflamatoare. În SUA, gastropatia indusă de antiinflamatoare nonsteroidiene este considerată cea mai frecventă patologie secundară. Aproximativ 1,2% din populația globului folosește zilnic antiinflamatoare. Se estimează că în SUA aproximativ 2600 dintre bolnavii cu poliartrită reumatoidă mor anual din cauza complicațiilor gastrice induse de antiinflamatoare.

Etiologie

Eroziunile acute apar într-o varietate de condiții etiologice (tabelul II).

Tabelul II

Etiologia gastritelor acute (1,3)

Medicamente (antiinflamatoare, prednison, fier, citostatice)
Helicobacter pylori
Alcool
Traumatisme locale
Radiațiile X
Substanțe caustice
Refluxul duodenogastric
Uremia
Ischemia mucoasei
Politraumatismele
Intervenții chirurgicale extinse
Leziuni ale sistemului nervos central, meningoencefalite
Arsuri extinse
Septicemia
Șocul (septic, hipovolemic, anafilactic)
Insuficiența respiratorie acută
Insuficiența renală acută
Insuficiența hepatică

Patogeneză

Dezvoltarea leziunilor gastrice acute presupune alterarea mai multor funcții și structuri ale stomacului. Factorii etiologici enunțați în tabelul anterior

interacționează cu diverse structuri ale mucoasei gastrice.

Prostaglandinele secretate de mucoasă au rol citoprotector, prin stimularea secreției de mucus și bicarbonat. Antiinflamatoarele nonsteroidice sunt recunoscute ca inhibitoare ale sintezei de prostaglandine. Sunt interesate prostaglandinele din seria E și prostaciclina, care joacă un rol important în citoprotecție (4). Astfel, acidul arahidonic este metabolizat pe calea lipooxigenazei din care rezultă leucotriene, substanțe vasoconstrictoare.

Bicarbonatul secretat de celulele epiteliale din stomac și duoden asigură un pH alcalin la suprafața epiteliului și neutralizează ionii de H^+. Factorii ce inhibă sinteza de prostaglandine inhibă și sinteza de bicarbonat (5).

Mucusul gastric acoperă epiteliul, pe care-l protejează de agresiunile endoluminale. Are și o slabă capacitate de a tampona H^+. Principala funcție este de a menține bicarbonatul la suprafața epiteliului. Bicarbonatul și mucusul formează așa-zisa *barieră mucus-bicarbonat.*

Circulația sangvină gastrică asigură troficitatea epiteliului. În stările de șoc, eroziunile gastrice se datoresc în principal ischemiei mucoasei.

Epiteliul mucoasei la persoanele sănătoase este aproape impermeabil pentru substanțele din lumenul gastric. Turn-overul celulelor epiteliale este de 3-5 zile. Replicarea celulară este inhibată de citostatice, radiațiile X și ischemie.

Radicalii liberi de oxigen generați în condiții de ischemie, sub acțiunea medicamentelor antiinflamatoare și a alcoolului, induc leziuni ale mucoasei gastrice.

Dezvoltarea eroziunilor gastrice presupune participarea HCl și a pepsinei care acționează pe o mucoasă lipsită de mijloace de apărare, prin participarea unuia sau a mai multor factori etiologici.

În cercetările noastre am constatat că 85,3% dintre bolnavii cu gastrită acută erozivă indusă de antiinflamatoare sunt și infectați cu HP (6). Este posibil ca bacteria să „fragilizeze" mucoasa gastrică, făcând-o mai vulnerabilă la agresiunea clorhidropeptice.

Morfologie

Eroziunile de stres se dezvoltă în primele 24 de ore. La început apar în stomacul proximal, apoi se extind distal spre antru. Rămân mai exprimate la fundusul și corpul gastric și sunt mai persistente decât eroziunile datorate altor cauze.

Ulcerul Curling se caracterizează prin leziuni gastrice și duodenale. În duoden apare de obicei o singură leziune, bine circumscrisă, greu de diferențiat endoscopic de ulcerul duodenal cronic.

Ulcerul Cushing este mai adânc și deseori apare ca leziune gastrică solitară.

Gastrita acută medicamentoasă se manifestă prin eroziuni multiple, localizate în toate zonele stomacului. Uneori este afectat și duodenul – gastroduodenita acută. Sunt acoperite cu cruste hematice, sângerează ușor la atingerea cu endoscopul.

Gastrita alcoolică interesează mai frecvent antrul. Mucoasa este hiperemică, friabilă, cu hemoragii și edem.

Histologic, eroziunile acute nu depășesc musculara mucoasei. Ulcerul de stres depășește musculara mucoasei, este lipsit de țesut de granulație și reacția fibroasă în jur. Imaginea histologică are unele particularități, în funcție de etiologie.

Gastrita medicamentoasă se caracterizează prin: vasodilatație, edem, număr redus de celule inflamatorii.

Gastrita etanolică se manifestă histologic prin: hemoragie subepitelială, vasodilatație, edem și număr redus de celule inflamatorii.

Lipsa celulelor inflamatorii conduce la concluzia că termenul de gastrită este inadecvat (1). Termenul de gastropatie hemoragică și erozivă pare mai aproape de realitate. Gastrita acută hemoragică se asociază frecvent cu ulcerul acut (în alte circumstanțe etiologice decât ulcerul Curling și Cushing). Ulcerul acut poate ajunge la dimensiuni de 0,5-2 cm diametru, cu localizări multiple în corpul și fundusul gastric, uneori și în duoden (7).

Tablou clinic

Simptomele gastritei acute erozive constau în: durere epigastrică, grețuri și vărsături. Există și bolnavi asimptomatici. Cei care folosesc antiinflamatoare prezintă manifestări dispeptice care nu se corelează totdeauna cu severitatea eroziunilor.

Hemoragia digestivă superioară este o manifestare comună a gastritelor acute, expresia așa-zisei gastrite hemoragice. La majoritatea bolnavilor hemoragia este ocultă, evidențierea sa presupunând examene de laborator speciale. Alteori, hemoragia poate fi dovedită în aspiratul gastric.

Anemia feriprivă, în special la bolnavii reumatici ce folosesc antiinflamatoare, poate fi datorată și gastritei erozive.

La bolnavii cu eroziuni de stres, tabloul clinic este dominat de manifestările bolii de bază.

Diagnostic

Obiectivarea eroziunilor acute și a ulcerului de stres se poate face numai dacă examenul endoscopic se efectuează în primele 6-7 zile de la apariție. Acestea se dezvoltă în primele 24 de ore de la intervenția factorului de stres sau de la administrarea de medicamente antiinflamatoare. În câteva zile se pot vindeca, dat fiind turn-overul de 3-5 zile al celulelor epiteliului gastric.

Examenul endoscopic este suveran în diagnosticul gastritei acute erozive. Se pot aprecia numărul eroziunilor, extinderea (stomac, duoden) și „stigmatele" hemoragiei. Eroziunile gastrice apar acoperite de cruste hematice sau de fibrină. Mucoasa este congestionată, edematiată și friabilă la atingerea cu endoscopul.

Histologic, se precizează substratul modificărilor constatate endoscopic (eroziuni, inflamație de tip acut).

Examenul radiologic standard are sensibilitatea și specificitatea scăzute. În dublu contrast permite evidențierea unor „pete de bariu" ce corespund eroziunilor gastrice.

Forme clinice

În cadrul gastritelor acute erozive se disting următoarele forme clinice: eroziunile acute de stres (ulcerul Curling, ulcerul Cushing), gastrita erozivă medicamentoasă, gastrita acută bacteriană, gastrita alcoolică, gastrita de iradiere, gastrita uremică, gastrita acută erozivă indusă de substanțe caustice.

Evoluție. Complicații

Evoluția eroziunilor de stres este în interdependență cu factorii etiologici. Gastrita erozivă medicamentoasă și alcoolică se vindecă la întreruperea consumului, uneori chiar fără intervenție terapeutică. La 10-30% dintre bolnavii cu eroziuni de stres netratați apare hemoragia digestivă; din aceștia 1-3% necesită transfuzie. Hemoragia apare la aproximativ 3-4 zile de la apariția eroziunilor.

Eroziunile de stres se complică cu hemoragia digestivă într-un procent ce variază în funcție de numărul factorilor etiologici reprezentați de un bolnav. Când este un singur factor, hemoragia apare la 9,1%, asocierea a doi factori induce această complicație la 20%, iar când sunt peste trei, mai mult de 40% dintre bolnavi fac hemoragie digestivă superioară.

Prognostic

Prognosticul gastritelor medicamentoase și alcoolice este bun. În cazul eroziunilor de stres evoluția leziunilor gastrice se corelează cu factorul etiologic. Apariția hemoragiei digestive agravează și prognosticul bolii de bază.

Tratament

Tratamentul gastritelor acute erozive presupune excluderea factorilor etiologici. Tratamentul propriu-zis se adresează verigilor patogenetice ale bolii.

Prostaglandinele (Cytotec) 4x200 microg/zi administrate pe cale orală sub formă de tablete sau suspendate în apă sunt recomandate mai ales în gastrita postmedicamentoasă.

Sucralfat 4x1g/zi pe cale orală – stimulează secreția de mucus.

Blocanții receptorilor H_2 s-au dovedit eficienți, mai ales în gastrita cu hiperaciditate – ulcerul Cushing.

Inhibitorii pompei de protoni sunt cei mai eficienți în tratamentul și profilaxia gastritelor acute.

Profilaxia eroziunilor de stres se face la toți bolnavii internați în secțiile de terapie intensivă.

Aspirația gastrică, introducerea prin sondă a 30-60 ml antiacid (la 1-2 ore) și menținerea pH-ului intragastric peste 3,5 reprezintă cea mai eficientă posibilitate de profilaxie a eroziunilor de stres.

Gastrita acută produsă de *Helicobacter pylori*

Gastrita acută HP pozitivă este definită ca o inflamație acută cu debut brusc al simptomelor, datorată infecției primare cu HP (1).

Epidemiologie

Deși prevalența gastritei cronice induse de HP este foarte ridicată, manifestările clinice ale gastritei acute sunt rar diagnosticate. Există cel puțin două explicații: numai un număr mic de bolnavi cu episod acut sunt investigați și pentru HP, majoritatea persoanelor cu infecție acută având manifestări clinice minime (1). Epidemiologia gastritei acute HP pozitivă este de tip „iceberg".

Patogeneză

Manifestările clinice și morfologice se datoresc factorilor de virulență ai bacteriei. Aceștia sunt împărțiți în două categorii: factori ce favorizează colonizarea stomacului (motilitatea, ureaza, hipoclorhidria, aderența, P-ATP-aza), factori ce induc leziuni tisulare (lipopolizaharidele bacteriene, infiltrarea cu polimorfonucleare neutrofile, proteinele cag A și vac A) (8).

Motilitatea bacteriei prin gelul mucusului gastric se datorește formei spiralate și prezenței flagelilor la o extremitate a sa (9,10).

Ureaza este o enzimă secretată de bacterie și conține nichel. Cu ajutorul ureazei, bacteria hidrolizează ureea în amoniac și apă. Amoniacul, prin pH-ul alcalin, creează în jurul bacteriei condiții optime de multiplicare. Fără urează bacteria nu poate crește la pH sub 4 (11).

Hipoclorhidria tranzitorie este consecința infecției acute. Mecanismele prin care apare nu sunt cunoscute. Se presupune că ar fi datorate: a. lipopolizaharidelor bacteriene; b. citokinelor eliberate din mucoasă; c. amoniacului (12).

În infecția acută (studii de voluntari), aclorhidria apare în perioada 8-39 de zile de la ingestia bacteriei (16). După aproximativ 74 de zile, pH gastric revine la valori normale. Este posibil ca, inițial, secreția acidă bazală să crească, urmând de o perioadă prelungită de aclorhidrie.

Aderența la celulele epiteliului gastric se explică printr-un tropism specific al bacteriei față de acest țesut și se realizează prin intermediul unor receptori carbohidrați situați pe celulele epiteliale (13).

Tipul P-ATP-aza are rolul de a cataliza NH_4^+/H^+ și previne astfel alcalinizarea excesivă realizată de amoniac (14).

Lipopolizaharidele sunt o familie de glicolipide prezente în „anvelopa" bacteriilor gram-negative. Prin aceste componente, HP are efect citotoxic care: inhibă sinteza de mucus, afectează integritatea celulelor și stimulează sinteza de pepsinogen (15). Alte mecanisme de acțiune: stimulează producerea de citokine și posedă proprietăți endotoxice (15).

HP secretă o serie de substanțe cu proprietăți chemotactice care conduc la infiltrarea mucoasei cu polimorfonucleare neutrofile și mastocite.

Proteinele vac A (citotoxină vacuolizantă) și cag A (citotoxină asociată genei A) realizează leziuni intracelulare de tipul vacuolelor.

Morfologie

Endoscopic, gastrita acută se manifestă prin: congestie parcelară mai frecventă în antru, uneori eroziuni acute.

Histologic, elementul definitoriu este infiltratul cu polimorfonucleare neutrofile. Infiltratul cu neutrofile se corelează cu hipoclorhidria.

Tablou clinic

Manifestările clinice în infecția acută cu HP pot lipsi sau sunt minime. Simptomele sunt nespecifice și constau în: grețuri, vărsături, durere epigastrică (1,17). Bolnavii sunt afebrili.

Diagnostic

Diagnosticul gastritei acute HP pozitive se face pe baza examenului endoscopic, histologic și prin evidențierea bacteriei (vezi gastrita cronică tip B).

Evoluție. Complicații

Simptomele se remit și spontan în câteva zile sau 1-2 săptămâni. La bolnavii tratați cu antibiotice gastrita se vindecă, iar bacteria este eradicată. Gastrita netratată cu antibiotice poate evolua spre gastrită cronică.

Tratament

Tratamentul specific al gastritei bacteriene acute constă în administrarea de antisecretoare + antibiotice (vezi gastrita cronică tip B). Simptomatic, se pot administra prokinetice (pentru vărsături). În cazurile severe cu vărsături exprimate, alimentația orală poate fi suprimată pentru 1-2 zile.

Gastrita flegmonoasă

Este o entitate rară, ce apare mai frecvent la bolnavi cu imunodeficiență (SIDA, tratați cu citostatice, transplant de organe, alcoolici, vârstnici, tratați cu antiinflamatoare nonsteroidiene) (18).

Etiologie

Boala apare mai frecvent după rezecții gastrice, traumatisme (în timpul gastroscopiei, sondajului gastric aspirativ, polipectomiei etc.). Deseori este precedată de o infecție respiratorie.

Bacteriile asociate gastritei flegmonoase sunt: streptococul alfa-hemolitic, pneumococi, stafilococi, *E. coli, Proteus vulgaris, Clostridium perfringens.*

Patogeneză

Inflamația purulentă interesează mai frecvent submucoasa. În condiții de malnutriție, boli debilitante, procesul inflamator se poate extinde la toate straturile stomacului. Când agentul etiologic este *Clostridium perfringens,* din cauza gazelor formate, apare o entitate particulară – *gastrita emfizematoasă.*

Morfologie

Stomacul este dilatat, iar peretele gastric îngroșat. Uneori este afectat numai stomacul distal. Îngroșarea peretelui gastric poate conduce la confuzia cu neoplasmul infiltrativ.

Histologic, apare o infiltrație difuză cu puroi, vasele gastrice sunt trombozate și pot apărea zone de necroză.

Tablou clinic

Bolnavii cu gastrită flegmonoasă au stările clinice ale abdomenului acut. Durerea este inițial localizată în epigastru, iar ulterior difuză. Grețurile și vărsăturile completează tabloul clinic. Febra este aproape nelipsită și îmbracă aspectul septicemic. Uneori poate fi prezentă hematemeza (1,18).

Diagnostic

Examenul radiologic pune în evidență prezența aerului în grosimea peretelui gastric (gastrită emfizematoasă). În caz de perforație apare imaginea pneumoperitoneului. Ecografic, peretele gastric apare îngroșat.

La determinările bacteriologice (hemocultură, examen bacteriologic din aspiratul gastric), se poate evidenția agentul etiologic.

Evoluție. Complicații

Evoluția este severă. Dintre complicațiile mai frecvente, menționăm: peritonita, septicemia și hemoragia digestivă superioară.

Tratament

Mijloacele terapeutice sunt reprezentate în principal de antibiotice cu spectru larg sau conform antibiogramei. Uneori, este necesară rezecția gastrică segmentară sau totală.

Gastritele cronice

Gastrita cronică bacteriană (tip B)

Gastrita cronică tip B se definește prin inflamația mucoasei gastrice (predominant antrală) indusă de HP. Alți termeni sinonimi utilizați: gastrită hipersecretorie, gastrită nespecifică secundară HP, gastrită asociată HP (1). De-a lungul anilor, în stomacul uman s-a identificat o serie de microorganisme, fără însă a se stabili rolul patogen al acestora. Merită amintite cercetările lui Steer și Colin-Jones (1975), care descriu bacterii gram-negative spiralate, situate sub stratul de mucus la 80% dintre bolnavii cu ulcer gastric (20,21). În 1979, Fung și colab. descriu în gastrita cronică prezența unor bacterii localizate în criptele gastrice și între celulele epiteliale (22).

În anul 1983, Warren și Marshall publică primele rezultate cu privire la descoperirea unei bacterii spiralate pe piesele de biopsie gastrică provenite de la bolnavii cu gastrită cronică. În aceeași lucrare, cei doi autori stabilesc pentru prima dată relația patogenetică bacterie-gastrită cronică (9). Prin studii pe voluntari s-a constatat că la 12 ani după o gastrită acută cu HP, 80% dezvoltă o inflamație cronică (19).

Epidemiologie

Incidența și prevalența gastritei cronice tip B cresc cu vârsta și variază de la o țară la alta. Infecția apare în copilărie. În țările în curs de dezvoltare sunt infectați în mare proporție copii până la 10 ani (25). În țările dezvoltate acest fenomen variază în funcție de grupurile etnice și de statusul socioeconomic.

În cercetările noastre, prevalența infecției cu HP până la 20 de ani este peste 50% (24).

Adulții contactează infecția numai aproximativ 0,3-0,5%/an (26). Creșterea prevalenței infecției odată cu vârsta a fost confirmată și în studiile noastre (fig. 2) (24).

Gastrita antrală se asociază cu *Helicobacter pylori* în 69-98% dintre cazuri (tabelul III).

Dintre voluntarii asimptomatici, gastrita antrală de tip B a fost diagnosticată la 20%. În gastrita cronică superficială, incidența infecției cu HP este de 78,9%, iar în cea atrofică de 81,3%. Rezultatele cercetărilor noastre arată procente mai reduse: 62,7%, respectiv 50% (23). Incidența infecției cu HP scade în gastrita cronică atrofică odată cu apariția metaplaziei intestinale (23).

În gastrita cronică activă prevalența infecției este peste 80% (23).

Sursa de infecție acceptată astăzi este omul infectat (bolnav sau purtător asimptomatic).

Trasmiterea se face pe cale fecal-orală. Bacteria poate supraviețui mai multe zile în apă. Așa se explică prevalența mare a infecției în țările unde aprovizionarea cu apă potabilă este deficitară sub aspect igienic. Un alt argument în favoarea acestei căi de transmitere este prevalența mare a infecției la copii instituționalizați, cu condiții igienico-sanitare deficitare (27).

A doua cale de transmitere este cea oral-orală. HP a fost evidențiată în plaga dentară. Pentru acest mod de transmitere pledează prevalența mare a infecției intrafamiliale. Pe un număr de 10 familii cu manifestări dispeptice, am constatat că la 6 au fost infectați ambii soți, iar la 3 numai un membru al familiei (24).

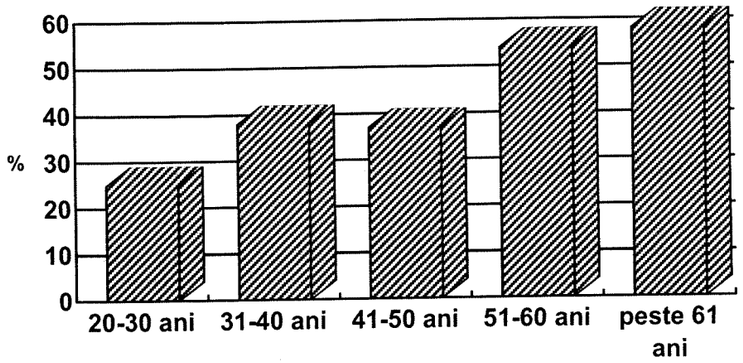


Fig. 2. Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* în funcție de vârstă.

Tabelul III

Incidența infecției cu Helicobacter pylori în gastrita cronică antrală

Autorii	Incidența (%)	Tehnica de diagnostic
Madsen și colab., 1991	91,7	Examen histologic
Lofeld și colab.,1988	98	Examen histologic
Niedobitec și colab.,1989	76,9	Examen histologic
Buck și colab., 1986	69	Examen histologic
Johnston și colab.,1986	83	Examen histologic
Walker și colab., 1986	86	Examen histologic și cultură
Stolte și colab., 1989	87,1	Examen histologic

A treia cale de transmitere este gastro-orală, prin intubație, gastroscopie, pH-metrie cu instrumente insuficient sterilizate. Această transmitere se poate realiza de la părinți la copii, sau copii-copii prin contactul cu conținutul de vărsătură.

Personalul medical care vine în contact cu secrețiile digestive este mai expus infecției cu HP.

La gastroenterologi, infecția cu HP a fost diagnosticată în 54% dintre cazuri și numai în 28% la medicii generaliști (28). În cercetările noastre infecția cu HP a fost următoarea: gastroenterologi 66%, chirurgi (chirurgie digestivă) 66%, pediatri 100% (29).

Etiologie

Cauza bolii este HP. Bacteria este gram-negativă spiralată, localizată în stomac, sub stratul de mucus, în jurul criptelor gastrice și între celulele epiteliale. În duoden, bacteria se dezvoltă numai în zonele cu metaplazie gastrică.

Lungimea bacteriei este de 2-3 microni, iar diametrul de 0,5 microni. La microscopia electronică, bacteria apare în formă de S, U și cocoidă, cu 2-6 flageli localizați unipolar. Inițial, bacteria a fost încadrată în genul *Campylobacter*.

Ulterior s-a demonstrat că există diferențe morfologice, biochimice, genetice și în ce privește condițiile de cultivare față de *Campylobacter*. Astăzi se consideră că HP reprezintă un gen aparte, ce cuprinde mai multe specii.

Este microaerofilă, se multiplică în atmosferă cu 5% oxigen, 5-10% bioxid de carbon, 85% azot și umiditate de aproximativ 98%. Are un bogat echipament enzimatic. Enzimele cu implicații patogenetice sunt: ureaza, catalaza, fosfolipaza, proteaza, mucinaze etc.

Patogeneză

Mecanismele prin care HP interacționează cu diferite structuri gastrice derivă din caracterele morfologice, enzimatice și eliberarea de toxine (vezi gastrita acută HP pozitivă).

Capacitatea de aderare a bacteriei la epiteliul gastric, permite acesteia menținerea timp îndelungat în stomac, iar prin intermediul unui factor citotoxic induce leziuni celulare. Indicele de proliferare a celulelor epiteliului gastric crește în prezența HP. Impactul bacteriei asupra compartimentului proliferativ ar putea favoriza dezvoltarea neoplaziei.

Prezența bacteriei în mucoasa gastrică implică participarea mediatorilor inflamației.

HP stimulează eliberarea unor mari varietăți de mediatori: a. direct – eliberați de bacterie (vac A, cag A, lipopolizaharide, factori de activare a neutrofilelor); b. ca rezultat al interacțiunii bacteriei cu epiteliul gastric (interleukina-1, interleukina-8, factorul α de necroză tumorală).

PMN eliberează radicali liberi de oxigen ce reacționează cu diferite structuri ale celulelor.

Hipo- sau aclorhidria sunt tranzitorii în infecția cu HP. După eradicarea infecției, nivelul secreției de HCl revine la valori normale. Dacă se dezvoltă gastrita cronică, hipoclorhidria se menține sau chiar evoluează spre aclorhidrie.

Există o corelație inversă între severitatea gastritei corpului gastric și nivelul secreției de acid clorhidric. Fenomenul se explică prin reducerea numărului de celule parientale. HP nu supraviețuiește în mediu cu pH acid. La bolnavii tratați cu antisecretoare, HP migrează din zona antrală în zona oxintică și astfel severitatea gastritei corpului gastric crește.

Gastrina serică crește datorită pH-ului alcalin realizat de amoniacul generat de bacterie la suprafața epiteliului gastric. Hipergastrinemia de durată determină proliferarea celulelor endocrine *(ECL-like)*, cu posibilitatea apariției tumorilor carcinoide.

La infectații asimptomatici, gastrina serică în condiții bazale este cu 45% mai crescută decât la persoanele neinfectate. Creșterea secreției de gastrină se datorează nu doar pH-ului alcalin, ci și reducerii de către bacterie a secreției de somatostatină.

Pepsinogenul I și II crește semnificativ la bolnavii infectați și cu gastrită cronică superficială. Nivelul seric al pepsinogenului II este mai ridicat, astfel raportul PGI/PGII scade.

Glicoproteinele mucusului gastric sunt modificate de proteazele bacteriene la nivelul porțiunii neglicolizate. În felul acesta, scade capacitatea de apărare a mucusului gastric.

Prin eliberarea locală de *Paf acether*, bacteria determină ischemia mucoasei gastrice.

Răspunsul imun al gazdei (local și sistemic) față de diferite structuri proteice completează mecanismele patogenetice ale bacteriei. Anticorpii față de proteinele secretate de HP *(Shaperonins)* cu rol de protecție par a fi implicați în patogeneza gastritei.

Gastrita acută poate evolua spre gastrită cronică superficială și, în final, gastrită cronică atrofică, cu o rată anuală de 1-3% (30).

Sintetizând cunoștințele actuale, trei mecanisme sunt implicate în patogeneza gastritei cronice produse de HP: a. mediate de HP prin factorii de virulență; b. alterarea funcției secretorii; c. răspunsul imun local, umoral și celular (32).

Morfologie

Endoscopic, la nivelul mucoasei gastrice se constată congestie (difuză sau petesială) predominant în antru, eroziuni acute sau cronice. La copii, pliurile pot avea aspect hipertrofiat. Gastrita nodulară apare la 23,5% dintre bolnavi. La o parte din bolnavii infectați, mucoasa are aspect normal.

Histologic, există câteva particularități: infiltratul mucoasei cu PMN, sunt afectate criptele gastrice (criptită sau abces criptic), apar „agregate limfoide" (foliculi limfoizi), se reduce mucusul din celulele epiteliale.

După descoperirea bacteriei au apărut doi termeni histologici: gastrită cronică activă, gastrită cronică inactivă (33).

Gastrita cronică activă se definește prin prezența în mucoasa gastrică a unui bogat infiltrat cu PMN, alături de celulele inflamatorii de tip cronic.

Gastrita cronică inactivă (liniștită) este caracterizată de prezența celulelor mononucleare care domină infiltratul inflamator.

Gastrita cronică activă este mai frecventă în antru decât în corpul gastric (34). Nu există o corelație între numărul de bacterii și severitatea gastritei.

Tablou clinic

Manifestările clinice nu sunt specifice gastritei cronice de tip B și se suprapun cu cele ale dispepsiei nonulceroase.

Durerea epigastrică apare la 88% dintre bolnavi. Nu are particularități semiologice care să pledeze pentru infecția cu HP.

Greața și vărsătura sunt prezente la 60%, respectiv 16% dintre bolnavi.

Simptomele amintite durează luni sau chiar ani și dispar numai după tratamentul cu antibiotice.

Diagnostic

În diagnosticul gastritei B se urmăresc două obiective: evidențierea gastritei și documentarea infecției cu HP.

Examenul endoscopic este metoda suverană prin care se stabilește diagnosticul de gastrită (extindere, formă macroscopică, eroziuni etc.). Biopsia se efectuează din zonele modificate (conform clasificării Sydney).

Pentru evidențierea HP există următoarele posibilități: colorațiile pe secțiuni histologice (Warthin-Starry, May-Grunwald-Giemsa, Gram, Hematoxilină-Eozină), amprentă de mucoasă gastrică (col. Wayson), cultură pe medii speciale, testul respirator, testul ureazei, examen serologic (tehnica ELISA).

Biopsia gastrică, examenul histologic pentru evidențierea bacteriei și aprecierea severității gastritei, reprezintă „standardul de aur" în diagnosticul gastritei bacteriene.

Prin colorația cu hematoxilină-eozină se apreciază atât inflamația (activă, inactivă), cât și prezența bacteriei. Colorația Warthin-Starry este de preferat atunci când există un număr mic de bacterii.

Testul ureazei are o sensibilitate și specificitate peste 90%. Poate fi fals negativ la bolnavii tratați cu antibiotice și inhibitori ai pompei de protoni. Este ieftin și trebuie să fie prima examinare atunci când se efectuează endoscopia.

Testele serologice nu necesită examen endoscopic. Se dozează anticorpii anti-HP din clasa IgG sau IgA. Pentru a aprecia eficiența tratamentului prin testul serologic, trebuie determinat titlul anticorpilor înainte și la 6 luni de la tratament (35).

Testul respirator este neinvaziv, dar are acuratețe mică când în stomac este un număr redus de bacterii (36).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face față de: gastrita de tip A, gastrita acută erozivă, gastrita de reflux, gastrita cronică limfocitară, gastropatia congestivă.

Evoluție. Complicații

Inițial, gastrita este superficială. Dacă infecția persistă, se dezvoltă gastrita cronică atrofică. Prin apariția metaplaziei intestinale, infecția este treptat eliminată, astfel încât gastrita cronică atrofică devine o „sechelă" a infecției cu HP. Procesul inflamator nu se limitează numai la antru. Cu timpul progresează spre corpul gastric și uneori spre duoden. Apariția atrofiei în aria oxintică creează tabloul gastritei cronice tip A (37).

Metaplazia intestinală și displazia sunt leziuni precanceroase ce pot urma infecția cu HP.

Cancerul gastric este complicația cea mai de temut a infecției cu HP. Intervalul de apariție este de 13 +/- 5 ani de la diagnosticul infecției.

Succesiunea este următoarea: infecția cu HP → gastrită cronică superficială → gastrită cronică atrofică → metaplazie intestinală → displazie → *cancer gastric.*

Epidemiologic, s-a constatat o asociere între infecția cu HP, cancerul antral și al corpului gastric, dar nu cu cel al cardiei (38). HP se asociază atât cu cancerul de tip intestinal, cât și cu cel de tip difuz.

Limfomul gastric primar non-Hodgkin este complicația pentru care există argumente convingătoare. După eradicarea infecției, limfomul retrocedează.

La o săptămână după infecția cu HP, în stomac apar foliculi limfoizi, leziuni histologice specifice. După eradicarea infecției, foliculii dispar mai repede din antru decât din corpul gastric. Foliculii limfoizi par a juca un rol important în geneza limfomului gastric primar (MALT = *mucosal-associated lymphoid tissue).* La peste 92% dintre bolnavii cu limfom s-a demostrat prezența HP (39).

Infarctul miocardic este o „complicație" sau este asociat întâmplător infecției cu HP, recent descrisă în literatură.

Prognostic

Prognosticul bolii este bun. Prin tratament cu antibiotice, bacteria poate fi eradicată, iar leziunile gastritice (cu excepția gastritei atrofice) retrocedează. Pe termen lung, prognosticul este nefavorabil, dat fiind riscul dezvoltării cancerului gastric.

Tratament

În multe privințe infecția cu HP este asemănătoare cu infecția cu *Mycobacterium Tuberculosis* și *Treponema Pallidum* (40). Toate cele trei infecții au o perioadă lungă în care bolnavii sunt asimptomatici.

Scopul tratamentului este eradicarea infecției. Pentru aprecierea eficienței terapeutice se utilizează doi termeni: a. clearance-ul bacterian ; b. eradicarea infecției.

Clearance-ul HP se definește prin imposibilitatea identificării bacteriei în fragmentul de biopsie gastrică la sfârșitul tratamentului.

Eradicarea infecției reflectă absența bacteriei la cel puțin o lună de la întreruperea tratamentului.

Lumenul gastric, cu pH acid, este un mediu inadecvat pentru eficiența terapeutică a antibioticelor. Acestea necesită un pH neutru (4).

Regimurile terapeutice actuale presupun o asociere între un antisecretor (inhibitor al pompei de protoni, antagonist al receptorilor H_2) și două sau trei antibiotice.

Un obstacol major în tratamentul gastritei bacteriene este câștigarea rezistenței la antibiotice. Nu există încă o combinație ideală de antibiotice. Un alt neajuns rezultă din faptul că efectul terapeutic nu poate fi apreciat la întreruperea tratamentului, ci la cel puțin o lună. Folosirea îndelungată a inhibitorilor pompei de protoni (care subpresează bacteria) constituie un alt inconvenient al aprecierii eficienței terapeutice.

HP este sensibilă *in vitro* la multiple antibacteriene: penicilina, ampicilina, cefuroxim, amoxicilina, clarithromicina, cefalexim, eritromicina, nitrofurantroin, furozalidon, gentamicina, tetraciclina, metronidazol, De-Nol etc.

In vivo, acest efect este mult diminuat când se recurge la monoterapie, probabil din cauza pH-ului acid.

Antibioticele folosite astăzi în regimurile terapeutice sunt: amoxicilina, tetraciclina, claritromicina și metronidazolul.

Amoxicilina este folosită frecvent în combinațiile terapeutice. Rezistența la amoxicilină este rară.

Tetraciclina este eficientă și la pH acid. Nu au fost raportate încă tulpini bacteriene rezistente la tetraciclină. Este folosită în tripla terapie cu bismut și metronidazol. Este contraindicată la copii.

Metronidazolul este activ în stomac indiferent de pH, dar dezvoltă rapid rezistența bacteriei. Rezistența primară la metronidazol ajunge până la 54% (41).

Claritromicina este un macrolid cu spectru bacterian similar cu al eritromicinei, dar este mai stabilă în mediu acid. În monoterapie eradicarea infecției se face la aproximativ 50% dintre bolnavi. Când este administrată singură, HP câștigă rezistență.

Ca „adjuvanți" în tratamentul gastritei bacteriene se folosesc: bismutul, inhibitorii pompei de protoni și antagoniștii receptorilor H_2. Trebuie subliniat că nu s-a constatat rezistență la bismut.

Inițial, tratamentul s-a făcut cu un singur antibacterian (monoterapie). Eradicarea infecției prin această modalitate terapeutică a fost de până la 30%. Ulterior s-a trecut la dubla asociere, prin care eradicarea infecției s-a obținut la 50-75%.

Tripla asociere s-a născut din necesitatea eradicării infecției la un procent de bolnavi cât mai mare. Prin această asociere, rareori eradicarea depășește 90% dintre bolnavi. Redăm câteva asocieri medicamentoase mai utilizate (dublă și triplă asociere): subsalicilat de bismut 3x600 mg/zi – metronidazol 3x400 mg/zi – tetraciclină 4x250 mg/zi, timp de 2 săptămâni (eradicare 93,8%, apar multe efecte secundare), omeprazol 40 mg/zi 4 săptămîni – metronidazol 3x500 mg/zi, 14 zile (săptămâna 3-4) – amoxicilină 4x500 mg/zi, 14 zile (săptămâna 3-4) – eradicare 93,6%, subcitrat coloidal de bismut 4x120 mg/zi – 2 săptămâni – amoxicilină 4x500 mg/zi, 2 săptămâni – metronidazol 3x500 mg/zi 2 săptămâni (eradicare 91%). După cum se vede din asocierile prezentate anterior, durata tratamentului nu depășește 14 zile.

În ultima perioadă, s-a impus asocierea omeprazolului cu două dintre următoarele antibiotice: amoxicilina, claritromicina și metronidazolul. Deși a avut loc o serie de conferințe de consens privind regimurile terapeutice și durata tratamentului, există încă diferențe între Europa și SUA. Dacă în Europa se încearcă reducerea tratamentului la 7-10 zile, în SUA se menține la 10-14 zile (42). Este de preferat ca, atunci când nu se cunoaște sensibilitatea la antibiotice, tratamentul să dureze 14 zile (40,45). În continuare redăm câteva combinații medicamentoase folosite: omeprazol 2x20 mg/zi + amoxicilină 4x500 mg/zi + metronidazol 4x250 mg/zi timp de 7 zile – eradicarea 85%, omeprazol 2x20 mg/zi + claritromicină 2x250 mg/zi + amoxicilină 4x500 mg/zi 7 zile – eradicare 95%.

Pentru a crește procentul de eradicare a infecției s-a propus asocierea a 4 medicamente, cu scurtarea duratei tratamentului la 5 zile. Exemplu de astfel de asociere: omeprazol 20 mg/zi, zilele 1-10 – De-Nol 4x120 mg/zi, zilele 4-10 – tetraciclină 4x500 mg/zi, zilele 4-10 – metronidazol 3x500 mg/zi, zilele 4-10, omeprazolul poate fi înlocuit cu un antagonist al receptorilor H_2.

Având în vedere frecvența gastritei cronice bacteriene, se pune întrebarea ce bolnavi trebuie să fie tratați ?

Îmbinând elementele consensului Societății Române de Gastroenterologie (Sinaia 1996), cu cele ale consensului de la Maastricht (1996) se recomandă tratamentul bolnavilor cu gastrită cronică HP pozitiv în scop curativ și profilactic, în următoarele condiții: când se găsesc modificări severe endoscopice și histologice (gastrită cronică atrofică + metaplazie intestinală), la bolnavii cu manifestări clinice, bolnavii cu risc crescut pentru cancer gastric (cancer gastric la rudele de gradul I).

Reinfecția după eradicare diferă de la o țară la alta. În țările dezvoltate reinfecția a fost dovedită la 5,2% dintre cazuri după 8,7 luni de la eradicare (43). În țările în curs de dezvoltare, rata reinfecției este de 20-30% la un an de la eradicare (44). Pentru a aprecia cu exactitate reinfecția, trebuie exclusă recrudescența infecției.

Profilaxie

Profilaxia infecției cu HP presupune respectarea regulilor elementare de igienă, mai ales în spital, transmiterea făcându-se pe cale orală.

În spital, prevenirea transmiterii se face prin utilizarea instrumentelor de explorare bine sterilizate.

Gastritele chimice (tip C)

Gastrita cronică chimică se definește prin leziuni histologice și manifestări clinice, cauzate de expunerea prelungită a mucoasei gastrice la agenți chimici endogeni (săruri biliare, enzime pancreatice) și exogeni (antiinflamatoare, alcool).

Termenul de gastrită chimică a fost introdus în 1990 de Sobala și colab. (46). Gastrita de reflux, ca entitate histologică distinctă, a fost definită de Dixon și colab. 1986 (47). Alți termeni sinonimi sunt: gastrita reactivă, gastrita biliară, gastropatia indusă de antiinflamatoare nonsteroidiene (1).

Gastrita de reflux

Se caracterizează prin inflamația mucoasei gastrice, consecință a regurgitării sucului duodenal (jejunal) în stomac. Refluxul duodenogastric apare și în condițiile stomacului anatomic normal, din cauza tulburărilor de motilitate la nivelul tubului digestiv superior (stomac, duoden).

În 1975, Van Heerder a introdus termenul de *gastrită alcalină postoperatorie* (49). În prezent, pentru această suferință, se folosesc termenii: gastrită biliară de reflux; gastrită alcalină de reflux; gastrită de reflux enterogastric (5).

Epidemiologie

Incidența gastritei de reflux la persoane cu stomac anatomic normal este de 8,5-52%. Fenomenul predomină la bărbați. În condițiile stomacului operat, gastrita cronică superficială apare până la 100% dintre bolnavi, în funcție de tipul de anastomoză (5,48).

Etiologie

Refluxul duodenal (intestinal) este cauza gastritei și are o triplă origine: biliară, pancreatică și intestinală. Termenii de reflux duodenal, intestinogastric și jejunogastric, încearcă să indice originea substanțelor refluate în stomac. Noi opinăm pentru folosirea termenilor de: a. reflux duodenal în condițiile stomacului anatomic normal, operațiile Billroth I vagotomie tronculară cu piloroplastie; b. reflux jejunogastric la persoane cu anastomoză jejunogastrică (5).

Din multitudinea factorilor ce refluează în stomac, cu acțiune agresivă pe diferitele structuri ale mucoasei, sunt de reținut: a. acizii biliari; b. lizolecitina; c. enzimele pancreatice (5).

Antrectomia, prin îndepărtarea celulelor G și scăderea gastrinei ce are rol trofic pe mucoasa gastrică, facilitează acțiunea substanțelor refluate.

HP populează stomacul la 22-48% dintre bolnavii cu diferite intervenții chirurgicale pe stomac (5).

Patogeneză

Refluxul duodenal (intestinal) apare în două împrejurări: a. dispariția barierei pylorice (chirurgical); b. incompetența sfincterului pyloric.

Acizii biliari acționează ca „adevărați detergenți", îndepărtând stratul de mucus de pe suprafața epiteliului gastric. În condiții experimentale, s-a observat că și acizii biliari serici, în concentrație crescută, reduc semnificativ sinteza glicoproteinelor din mucusul gastric.

Agresivitatea acizilor biliari asupra mucoasei gastrice este condiționată de mai mulți factori (5,48). La pH acid, acizii biliari conjugați cu taurină sunt mai toxici decât cei conjugați cu glicină. Glicoconjugații precipită la pH acid, iar tauroconjugații rămân în soluție. Acizii biliari trihidroxilați sunt mai toxici decât cei dihidroxilați. În forma micelară acizii biliari sunt, de asemenea, mai toxici. Mucoasa antrală este mai sensibilă la acizii biliari decât mucoasa corpului gastric.

Lizolecitina rezultă din lecitina biliară, sub acțiunea fosfolipazei A pancreatice. În intestin, lizolecitina are o durată de viață mai scurtă întrucât este modificată de fosfolipaza B. În stomac, în condițiile pH-ului acid, ale prezenței sărurilor biliare, fosfolipaza B este inactivată și astfel cresc concentrația și durata de viață a lizolecitinei (50).

Lizolecitina modifică proprietățile reologice ale mucusului gastric și este toxică celulară.

Tripsina realizează proteoliza glicoproteinelor din mucusul gastric, prin acțiunea asupra zonei neglicozilate a proteinei centrale.

Prin îndepărtarea stratului de mucus, acizii biliari, lizolecitina și fosfolipaza A pancreatică agresează diferite structuri ale celulelor din mucoasa gastrică. Epiteliul gastric astfel modificat permite retrodifuziunea H^+ în interstițiu, rezultând acidoză tisulară. În mediul acid are loc transformarea autocatalitică a pepsinogenului în pepsină și, în final, liza celulei (5,48) (vezi capitolul *Secreția gastrică).*

Morfologie

Endoscopic, mucoasa gastrică apare congestionată, friabilă, unori cu aspect granular. Leziunile sunt mai severe în antru și în jurul anastomozei. Poate îmbrăca aspectul gastritei cronice, erozive (32) sau atrofice (51).

Fig. 3. Gastrită cronică xantomatoasă (HE – 10X).

Histologic, poate evolua ca: gastrită cronică superficială, atrofică și chiar hipertrofică. Caracteristicile histologice ce definesc gastrita de reflux sunt: hiperplazia foveolară, vasodilatație și congestie în lamina proprie, edem interstițial, număr redus de celule inflamatorii (când sunt prezente, de obicei este asociată HP), xantelasmă gastrică (insule lipidice în mucoasă) (fig. 3), dilatația chistică a glandelor gastrice care uneori proemină la suprafața mucoasei (gastrită chistică polipoasă), creșterea fibrelor musculare în lamina proprie.

Metaplazia intestinală (completă sau incompletă) și displazia pot fi asociate gastritei de reflux, dar nu sunt specifice aceste boli.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt polimorfe, nesistematizate.

Durerea epigastrică postalimentară, refractară la mijloacele antiulceroase, poate sugera gastrita de reflux. Greturile și vărsăturile biliare sunt frecvent întâlnite în această afecțiune.

Bolnavii pot prezenta arsuri epigastrice cronice care nu sunt ameliorate de antiacide și antisecretorii (32). Alte manifestări clinice se datoresc anemiei, prin reducerea absorbției fierului, și pierderilor din cauza friabilității mucoasei (32).

Simptomele pot fi reproduse prin infuzia intragastrică a unei soluții de hidroxid de sodiu 0,1 N (32).

Diagnostic

Explorările de laborator urmăresc două obiective: evidențierea gastritei, documentarea refluxului duodeno(intestino)gastric.

Examenul endoscopic și histologic sunt mijloacele de diagnostic obligatorii pentru gastrita de reflux.

O tehnică ideală pentru diagnosticul refluxului duodenogastric trebuie să asigure realizarea mai multor obiective: evidențierea refluxului duodenal, cuantificarea refluxului, identificarea cauzei ce-l generează, stabilirea suferinței gastrice secundare refluxului, sugerarea unor mijloace terapeutice.

În funcție de markerii urmăriți, tehnicile de diagnostic se grupează în două categorii: mijloace de diagnostic ce folosesc markeri endogeni, de obicei biliopancreatici (bilirubina, acizii biliari, izoamilaza pancreatică, lizolecitina, tripsina etc.), tehnici ce au ca principiu evidențierea în stomac a unei substanțe exogene care administrată intravenos, se elimină pe cale biliară ($^{99m}T_c$-HIDA, acidun ^{14}C-chenodeoxigolic etc.).

Markeri endo/ sau exogeni pot fi dozați în sucul gastric recoltat în timpul endoscopiei sau prin intubație gastrică. Pentru stabilirea unei conduite terapeutice și aprecierea eficienței este necesară cuantificarea consituenților de reflux. În acest sens, mijloacele de diagnostic se grupează în: a. calitative, prin care se stabilește doar prezența unuia sau mai multor factori de reflux; b. cantitative, ce permit dozarea substanțelor biliopancreatice refluate în stomac.

Pentru a crește acuratețea diagnosticului, se impune identificarea simultană a 2-7 parametri (5).

Evoluție. Complicații

Gastrita cronică superficială postgastrectomie are potențial evolutiv spre gastrita cronică atrofică. Evoluția este mai rapidă în primii doi ani postoperatori. Cancerul gastric este complicația cea mai sevevă. Acest risc crește după 15-25 de ani de la actul operator.

Anemia secundară poate complica gastrita de reflux.

Tratament

Prin tratamentul refluxului duodenal se urmăresc trei obiective: prevenirea refluxului duodenal, neutralizarea (inactivarea) substanţelor refluate. restabilirea proprietăţilor fiziologice ale structurilor gastrice modificate de reflux.

Prevenirea refluxului duodenogastric presupune sincronizarea activităţii contractile antro-piloro/duodenale. În cazul stomacului operat, pilorul nu mai există ca structură anatomofuncţională.

Posibilităţile de prevenire a refluxului duodenogastric pot fi grupate astfel: a. creşterea presiunii sfincterului piloric şi sincronizarea activităţii antro-piloro-duodenale prin mijloace medicamentoase; b. procedee chirurgicale la care se recurge mai frecvent în cazul stomacului operat.

Alimentaţia fracţionată (4-5 mese pe zi), care include în proporţii echilibrate toate principiile alimentare, asigură un profil hormonal necesar unei motilităţi gastroduodenale, ce imprimă direcţia fiziologică a chimului gastric şi intestinal.

Medicamentele prokinetice cresc rata evacuării gastrice şi tonusul sfincterului piloric. Cel mai frecvent utilizate sunt: metoclopramida, domperidona şi cisaprida.

Metoclopramida (Reglan^{R}, Primperan^{R}), inhibitor dopaminergic, acţionează prin creşterea presiunii sfincterului piloric şi a ratei evacuării gastrice. Se administrează pe cale orală, intramuscular şi intravenos. Doza pe zi este de 3x10 mg (pe cale orală) cu 30 de minute înainte de mesele principale.

Domperidona (Motilium^{R}) inhibă receptorii dopaminergici periferici, creşte amplitudinea, frecvenţa şi durata contracţiilor antroduodenale. Se administrează în trei prize, 3x10-20 mg/zi, cu 30 de minute înainte de masă.

Inhibitorii dopaminergici nu au efect prokinetic în cură cronică.

Cisaprida (Prepulsid^{R}, Prepulsin^{R}) este o nouă substanţă cu acţiune prokinetică pe tubul digestiv. Acţionează direct pe fibra musculoasă netedă şi indirect colinomimetic (determină eliberarea acetilcolinei din plexul mienteric). Se administrează în doză de 3x10 mg/zi cu 30 minute înainte de masă. Efectele secundare cardiace aritmogene i-au limitat drastic utilizarea.

Chirurgical, anastomoza Y-Roux şi procedeul ansei lui Henley sunt două mijloace de tratament pentru prevenirea refluxului duodenal.

Pentru ca anastomoza în Y-Roux să fie eficientă, extremitatea distală a ansei aferente trebuie plasată la cel puţin 50 cm sub gastroenteroanastomoză.

Procedeul ansei lui Henley constă în interpoziţia între duoden şi stomac a unei segment jejunal cu funcţie izoperistaltică.

Indicaţiile tratamentului chirurgical: după gastrectomie parţială cu reflux şi gastrită severă refractară la tratamentul medicamentos; după piloroplastie cu reflux abundent; ca procedeu primar în prevenirea refluxului rezistent la tratamentul medicamentos.

Neutralizarea (inactivarea) substanţelor refluate în stomac se realizează printr-o alimentaţie corespunzătoare şi medicamentos.

Proteinele din lapte şi zer au proprietatea de a lega sau precipita acizii biliari.

Fibrele vegetale, mai ales din tărâţele de grâu, au proprietatea de a fixa acizii biliari refluaţi în stomac şi de a reduce secreţia de HCl şi pepsină.

Există mai multe mijloace medicamentoase prin care se poate inactiva conţinutul biliopancreatic refluat.

Colestyramina, rezină schimbătoare de ioni, fixează sărurile biliare. Substanţa interacţionează numai cu fracţiunea ionizată a acizilor biliari. Refluxul duodenal este continuu, iar menţinerea substanţei în stomac este de scurtă durată. Se administrează în doză de 4 g la o oră după masă în 4-5 prize pe zi.

Hidroxidul de aluminiu fixează sărurile biliare şi lizolecitina. În prezent se cunosc mai multe preparate tipizate ce au în compoziţia lor aluminiu: sulcralfat, maalox, aludrox, almagel etc. Indiferent de preparat, se administrează în 4-5 prize pe zi.

Acidul ursodeoxicolic scade intensitatea durerii şi ameliorează greţurile şi vărsăturile induse de reflux. Efectul benefic se datoreşte modificării proporţiei acizilor biliari din sucul duodenal refluat. Doza este de 700-1000 mg/zi.

Restabilirea proprietăţilor normale ale structurilor gastrice modificate de refluxul duodenal se realizează cu medicamente ce interacţionează cu bariera mucoasei gastrice, prima structură alterată de factorii biliopancreatici.

Medicamentele pe bază de aluminiu enunţate anterior stimulează sinteza glicoproteinelor mucusului gastric.

Carbenoxolona stimulează sinteza şi eliberarea de mucus. În prezenţa acizilor biliari, menţine integritatea barierei mucoasei gastrice şi scade retrodifuziunea H^{+}. Din cauza proprietăţilor mineralocorticoide, la cardiaci trebuie asociată cu spironolactonă.

Vitamina A s-a dovedit a avea acţiune citoprotectoare.

Prostaglandinele sunt cele mai bune citoprotectoare. La două ore după administrare dublează grosimea stratului de mucus.

S-a dovedit că pe lângă acţiunea citoprotectoare, *Misoprostol* (Cytotec ^{R}), derivat de PGE_1, are şi efect antisecretor.

Se administrează pe cale orală 2x400 µg/zi.

Gastrita alcoolică

Etanolul reprezintă un factor agresiv asupra mucoasei gastrice. Dozele mici, repetate induc o creştere a rezistenţei mucoasei gastrice. Fenomenul este interpretat ca citoprotecţie adaptativă.

Patogeneză

Întrucât în patogeneza gastritei cronice pot interveni mai mulţi factori, este foarte greu de stabilit cu certitudine locul alcoolului. Totuşi, s-a observat o frecvenţă mai mare a gastritei cronice la persoanele ce consumă alcool concentrat (52).

Alcoolul 70% produce în 30-45 sec necroza celulelor epiteliale până la jumătatea foveolelor, fără să afecteze glandele gastrice. Capilarele sunt trombozate cu eritrocite şi trombi plachetari. Alcoolul penetrează mucoasa gastrică chiar şi în prezenţa unor factori protectori. Membrana celulei este modificată şi astfel creşte permeabilitatea, având drept consecinţă acumularea intracelulară a apei şi sodiului.

Alcoolul realizează şi leziuni vasculare, printr-o acţiune directă şi, indirect, prin eliberarea unor substanţe vasoactive.

Deşi s-a obervat o strânsă corelaţie între consumul de alcool şi gastrita cronică, există cercetări ce sugerează o interacţiune a alcoolului cu *Helicobacter pylori* (53).

Morfologie

Mucoasa este congestionată, friabilă, cu eroziuni cronice.

Histologic, caracteristică gastritei alcoolice este hemoragia subepitelială. Alte modificări histologice întâlnite în gastrita alcoolică sunt cele descrise la gastrita de reflux.

Tabloul clinic

Durerea epigastrică, vărsătura şi greţurile apar cel mai frecvent după consumul de alcool.

Hemoragia digestivă superioară poate să fie uneori o manifestare a gastritei alcoolice erozive.

Diagnostic

Diagnosticul gastritei alcoolice nu întâmpină dificultăţi. La tabloul clinic prezentat de bolnavi se adaugă informaţiile anamnestice (care uneori pot lipsi).

Evoluţie. Complicaţii

Hemoragia digestivă superioară este complicaţia majoră a gastritei etanolice.

Tratament

Tratamentul impune oprirea consumului de alcool. Tratamentul este medicamentos (vezi gastrita de reflux).

Gastrita medicamentoasă

Gastrita medicamentoasă este expresia consumului de antiinflamatoare nonsteroidiene şi steroidiene. Leziunile gastrice cronice pot să apară şi după alte medicamente: tetraciclină, săruri de potasiu, rezerpină, citostatice etc.

Epidemiologie

Consumul de antiinflamatoare a fost demonstrat la aproximativ 25% dintre bolnavii cu gastrită medicamentoasă. Aspirina constituie antiinflamatorul cel mai utilizat.

Patogeneză

Severitatea leziunilor se corelează cu doza utilizată. Leziunile apar preponderent în stomac (93%), iar pe duoden la aproximativ 43%.

Aspirina în formă neionizată este mai agresivă decât forma ionizată. Leziunile induse de aspirină afectează: membrana celulelor epiteliului şi vasele sangvine.

Locul antiinflamatoarelor în patogeneza gastritei acute a fost bine stabilit. Prin folosirea îndelungată a antiinflamatoarelor la o parte din bolnavi apare citoprotecţia adaptativă. Pe de altă parte, există o categorie de bolnavi care prin utilizarea cronică a antiinflamatoarelor continuă să prezinte eroziuni şi chiar ulcer gastric sau duodenal (32,54,55). Aceştia probabil nu dezvoltă citoprotecţia adaptativă. Prin folosirea cronică a antiinflamatoarelor s-a observat o supresie a regenerării celulelor epiteliale (56). Şi în patogeneza gastritei cronice, antiinflamatoarele acţionează prin inhibarea sintezei de prostaglandine (vezi gastritele acute).

S-a observat o interacţiune patogenetică între antiinflamatoare şi *Helicobacter pylori.* Astfel, gastrita cronică activă este mai frecvent expresia asocierii între *Helicobacter pylori* şi antiinflamatoare (32,57).

Morfologie

Endoscopic, mucoasa apare congestionată, cu eroziuni de tip cronic, pliurile sunt mai șterse și vasele sangvine vizibile.

Histologic se constată: hiperplazie foveolară, edemul mucoasei, hiperplazia fibrelor musculare din lamina proprie, leziuni specifice gastritelor chimice. Eozinofinele sunt mai frecvente decât la celelalte tipuri de gastrită chimică (58).

Tablou clinic

Simptomele gastritei medicamentoase constau în: durere epigastrică, grețuri și vărsături. Manifestările se ameliorează la întreruperea tratamentului. Nu există o corelație între leziunile gastritice și manifestările clinice.

Diagnostic

Datele anamnestice, în contextul manifestărilor subiective, sugerează gastrita medicamentoasă. Examenul endoscopic și histologic sunt suverane în diagnosticul gastritei medicamentoase.

Complicații

Hemoragia digestivă superioară cu anemie secundară este complicația cea mai frecventă.

Tratament

Profilaxia gastritei cronice medicamentoase se face prin identificarea grupului de bolnavi susceptibili de a dezvolta leziunile gastritice. Factorii ce cresc riscul dezvoltării gastropatiei medicamentoase sunt: istoric familial de ulcer, antecedente personale de ulcer, vârsta înaintată, sexul (femeile sunt mai sensibile), istoric de gastropatie severă produsă de antiinflamatoare, folosirea concomitentă a antiinflamatoarelor steroidiene, infecția cu *Helicobacter pylori* (32). Este de preferat folosirea antiinflamatoarelor selective ce inhibă COX-2.

Tratamentul curativ urmărește: stimularea mijloacelor de apărare a stomacului, reducerea secreției de HCl și inactivarea factorilor de reflux (vezi gastrita de reflux, ulcerul gastric și duodenal).

Prostaglandinele (Misoprostol) sunt cele mai eficiente citoprotectoare în tratamentul gastropatiei medicamentoase.

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie

Gastrita cronică atrofică se definește prin atrofia de diferite grade a mucoasei, reducerea numărului glandelor gastrice, modificări epiteliale și subțierea mucoasei. Poate fi localizată (corp sau antru) și difuză. Proporția acestor trei tipuri de gastrită este de: 31%, 45%, 24% (37).

În cadrul gastritei cronice atrofice se disting două tipuri: *gastrita cronică atrofică autoimună (tipul A) asociată cu anemia pernicioasă și gastrita cronică atrofică indusă de factorii de mediu* (1). Cei doi termeni au fost introduși încă din 1980 de Correa (33).

Topografic și patogenetic, cele două tipuri de gastrită sunt distincte. Metaplazia este leziunea histologică comună celor două entități.

Având în vedere frecvența crescută a metaplaziei, se folosește și termenul de gastrită cronică atrofică metaplazică (adoptat și de noi). În ambele tipuri de gastrită cronică atrofică se identifică două tipuri de metaplazie: metaplazie pseudopilorică (sau pilorică) și metaplazie intestinală.

Metaplazia pseudopilorică se definește prin înlocuirea glandelor gastrice din zona oxintică cu glande de tip antral, dar neacompaniate de celule endocrine, în special celule G (1).

Fig. 4a. Gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală incompletă (HE – 10X).

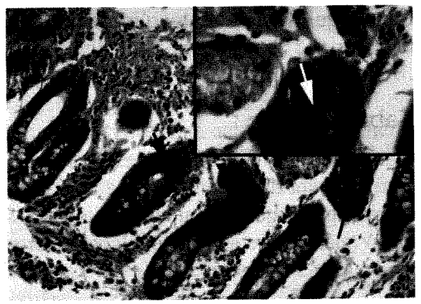


Fig. 4b. Gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală completă (HE – 10X). Săgețile indică granulele din celulele Paneth.

Metaplazia intestinală se recunoaște prin apariția în antru sau corpul gastric a epiteliului de tip intestinal. Se cunosc trei tipuri de metaplazie intestinală: tipul I (completă) formată din epiteliul ce conține celule absorptive, goblet și Paneth, tipul II (incompletă), tipul III (incompletă) (fig. 4a, b). În tipul II și III apar celule goblet dispuse printre celulele gastrice secretante de mucus. Celulele goblet din tipul I și II secretă sialomucine acide, iar tipul III sulfomucine acide. Tipul III de metaplazie reprezintă un risc pentru dezvoltarea cancerului gastric (59).

Epidemiologie

Prevalența gastritei cronice atrofice crește cu vârsta și diferă de la o țară la alta. În Finlanda prevalența este de 17%, iar în Estonia de 37%. La subiecții asimptomatici gastrita cronică atrofică a fost diagnosticată la 22-37%. Nu se remarcă diferențe între mediul rural și urban.

Gastrita cronică autoimună este mai frecventă la populația din nordul Europei și predomină la femei (60). Raportul femei/bărbați este de 3:1.

Etiologie

Gastrita cronică atrofică reprezintă stadiul final al modificărilor inflamatorii inițiate de factori etiopatogenetici diverși (tabelul IV). Nu există un moment etiologic unic. Cu vârsta, se cumulează acțiunea agresivă a mai multor factori fără a se putea stabili ponderea fiecăruia. Din multitudinea de factori etiologici implicați constant în etiologia gastritei cronice atrofice sunt de reținut: HP, medicamentele antiinflamatoare, alcoolul și refluxul duodenogastric.

Gastrita cronică atrofică autoimună (tip A)

Gastrita cronică autoimună se definește prin: localizarea la corpul și fundusul gastric, acompaniată de modificările imunologice împotriva celulelor parietale și a factorului intrinsec, asocierea cu anemia pernicioasă, asocierea cu boli autoimune.

Leziunile gastrice din anemia Biermer au fost presupuse de Flint (1860) și confirmate apoi necroptic de Fenwich (1870). Aclorhidria a fost demonstrată în 1886 de Cohn și Mehring.

Apariția anemiei Biermer este o consecință a scăderii numărului de celule parietale și secreției factorului intrinsec.

Etiopatogeneză

Boala este autoimună. Se asociază cu haplotipurile HLA-B_8 și HLA-DR_3. Pentru acest mecanism pledează o serie de anomalii imunologice: prezența anticorpilor anticelulă parietală la peste 90% dintre bolnavi (probabil antipompă de protoni), anticorpi antifactor intrinsec, asocierea cu boli autoimune (tiroidita Hashimoto, sindromul Sjögren, boala Addison etc.). Există o corelație între titrul anticorpilor și severitatea gastritei. Nu se știe dacă fenomenul imunologic este primar sau secundar leziunilor gastrice induse de procesul inflamator.

Serologic, infecția cu HP a fost identificată la 86% dintre cazurile cu gastrită cronică atrofică a corpului gastric. Factorul inițial (infecțios – HP, imunologic sau de altă natură) declanșează procesul inflamator de tipul gastritei cronice superficiale la nivelul corpului gastric, care în majoritatea cazurilor evoluează spre atrofie. Mucoasa antrală poate fi normală sau cu gastrită, dar cu un grad mai redus de severitate decât la corpul gastric.

Funcțional, pe măsură ce dispar celulele parietale, apar hipo- sau aclorhidria histaminorefractară și reducerea sau dispariția factorului intrinsec.

Local sau difuz, apar infiltrate inflamatorii cu limfocite și distrucția glandelor gastrice din zona oxintică. Se observă o pseudohipertrofie a celulelor parietale, probabil ca un mecanism de adaptare la agresiunea imună (61). Astfel de modificări apar și după tratamentul cu omeprazol.

Metaplazia este absentă sau redusă în antru. Este prezentă în corpul și fundusul gastric. Proporția metaplaziei intestinale și pseudopilorice variază de la o persoană la alta. În fazele finale ale bolii, glandele gastrice din corp dispar, iar epiteliul gastric este înlocuit cu epiteliul de tip metaplazic (1).

Gastrina serică este mult crescută și exprimă hiperplazia celulelor G din antru (62). Prin efectul trofic asupra mucoasei gastrice determină proliferarea celulelor endocrine în special ECL-like (63).

Aclorhidria histaminorefractară creează condiții de populare a stomacului cu microorganisme ce au un bogat echipament de tip nitrat-reductază. Nitrații alimentari sau din alte surse sunt transformați în nitriți. Aceștia din urmă reacționează cu aminele, reacții din care rezultă nitrozamine – substanțe cunoscute prin proprietățile lor cancerigene (68).

Gastrita cronică tip A poate, în final, la o parte din bolnavi, să se asocieze cu anemia Biermer, asociere ce presupune următoarele condiții: gastrita cronică atrofică corporeală, dispariția celulelor parietale, aclorhidrie histaminorefractară, scăderea nivelului seric al vitaminei B_{12}, testul Schilling

anormal, corectat prin administrarea factorului intrinsec, absența factorului intrinsec din sucul gastric, prezența anticorpilor antifactor intrinsec (64). Nu la toate cazurile cu gastrită cronică atrofică tip A sunt prezenți și markerii anemiei pernicioase. În 1989, De Luca formulează următoarea ipoteză patogenetică: *Helicobacter pylori* inițiază un proces inflamator în antru și corpul gastric, care este ireversibil la nivelul corpului, unde evoluează spre gastrită cronică atrofică (65).

Cercetările din ultimii ani converg spre următoarele concluzii: gastrita cronică tip A din anemia pernicioasă este specifică acestei boli; gastrita cronică tip A ce nu se asociază cu anemia Biermer este nespecifică acestei boli, inițiată probabil de HP.

Morfologie

Gastrita este localizată la nivelul corpului și fundusului gastric.

Endoscopic, mucoasa are caracterele atrofiei: este palidă, cu pliuri șterse și desenul venos vizibil.

Histologic apar gastrita cronică atrofică, metaplazia intestinală (completă și incompletă) și pseudopilorică. Metaplazia completă (de tip intestin subțire) este cea mai comună. Astfel, zone din epiteliul mucoasei gastrice devin anatomic și funcțional de tip intestin subțire. Metaplazia incompletă este mai rară, dar se asociază mai frecvent cu cancerul gastric. Prin colorații speciale, se pot pune în evidență celulele ECL-like.

Tablou clinic

Simptomele sunt dominate de manifestări dispeptice nespecifice (inapetență, grețuri, balonări postalimentare etc.). Prin asocierea cu anemia pernicioasă, tabloul clinic va împrumuta și elemente semiologice de tip hematologic și neurologic.

Diagnostic

Examenul endoscopic și cel histologic sunt esențiale pentru diagnostic.

Funcțional, se impune sondajul gastric bazal și stimulat cu histamină sau pentagastrină.

Determinarea gastrinei serice completează gama de explorări paraclinice.

Testul ureazei (sau alte explorări pentru diagnosticul infecției cu HP) este necesar la bolnavii cu gastrită tip A. Dacă se asociază și anemia pernicioasă, se impun explorări hematologice specifice acestei boli.

Diagnosticul diferențial se face cu: gastrita cronică tip B, gastrita de reflux, neoplasmul gastric și manifestările dispeptice datorate suferințelor extradigestive.

Evoluție. Complicații

Modificările funcționale și imunologice au răsunet asupra: celulelor epiteliale, parietale, zimogene și endocrine.

Metaplazia intestinală și cea pseudopilorică sunt cele mai importante transformări ale epiteliului gastric.

Gastrinemia crescută induce proliferarea celulelor ECL-like și posibilitatea dezvoltării tumorilor carcinoide (63). Acestea pot apărea cu o frecvență de 8,6% (66).

Celulele zimogene din aria oxintică se reduc numeric și astfel scade pepsinogenul I.

Adenocarcinomul gastric apare de 3-18 ori mai frecvent la bolnavii cu gastrită cronică atrofică tip A, după aproximativ 15-20 de ani de aclorhidrie (67). Cancerul gastric ce se dezvoltă la bolnavii cu anemie pernicioasă este de tip intestinal.

Prognostic

Boala nu pune în pericol imediat viața bolnavului. Pe termen lung, prin riscul dezvoltării cancerului gastric, prognosticul este rezervat.

Tratament

Markerii substratului imun al bolii au impus tratamentul cu corticosteroizi, din dorința de a favoriza regenerarea celulelor parietale. Rezultatele au fost modeste, iar absorbția vitaminei B_{12} nu s-a ameliorat.

Pentru reducerea nivelului gastrinei serice s-a încercat introducerea de HCl în stomac. Scăderea gastrinemiei este nesemnificativă.

Identificarea HP impune tratamentul cu antibiotice.

Tratamentul cu vitamina B_{12} se face când gastrita cronică de tip A se asociază cu anemia Biermer.

Profilaxie

Profilaxia primară este greu de realizat din moment ce nu cunoaștem factorii etiologici ai bolii.

Profilaxia secundară se adresează complicațiilor. Dintre acestea, cancerul gastric este complicația cea mai de temut. Bolnavii vor fi examinați endoscopic și histologic la 1-2 ani.

Gastrita cronică atrofică indusă de factorii de mediu

Gastrita cronică atrofică indusă de factorii de mediu este o formă particulară a gastritei cronice atrofice cu metaplazie, asociată etiopatogenetic unor factori alimentari, de mediu și chiar HP (tabelul IV). Atrofia, inflamația și metaplazia sunt localizate atât la corpul gastric, cât și la antru. Are o distribuție focală, cu interesarea mai severă a mucoasei antrale (1).

În literatură este descrisă și sub alte denumiri: gastrită multifocală indusă de factori de mediu, gastrită atrofică multifocală, pangastrită idiopatică (1,17).

Etiopatogeneză

Boala este determinată de mai mulți factori etiologici (tabelul IV). Epidemiologic, s-a observat o frecvență mai mare a gastritei în zonele unde se consumă alimente bogate în nitriți, sare, expunere la praful de cărbune și la fumători (68,69). Prin consumul de alimente bogate în caroten se previne dezvoltarea gastritei.

Severitatea mai mare a leziunilor în antru a făcut pe mulți cercetători să considere *Helicobacter pylori* un factor important în patogeneză. Un studiu efectuat în Olanda arată o bună corelație între metaplazia intestinală din antru și infecția cu *Helicobacter pylori* la bolnavii peste 50 de ani (70).

Tabelul IV

Factorii etiopatogenetici ai gastritei cronice atrofice

- ***Exogeni***
  - Agresiuni alimentare
    - – condimente iritante
    - – aditivi alimentari
    - – exces de celulozice
  - Medicamente
    - – antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene
    - – rezerpina
    - – săruri de potasiu
    - – citostatice
    - – tetraciclină, cloramfenicol
  - Factori fizici
    - – alimentele reci sau fierbinți
    - – radiații
  - Factori bacterieni
    - – *Helicobacter pylori*
    - – virusuri
    - – bacterii (toxiinfecții alimentare)
    - – paraziți
    - – levuri
  - Alcoolul
  - Fumatul
- ***Endogeni***
  - Vârsta peste 50 de ani
  - Sexul masculin
  - Ereditatea (fenotipul ulceros, teren atopic etc.)
  - Condiții patologice:
    - – gastrice
      - – refluxul duodenogastric
      - – stomacul operat
      - – ulcerul
      - – insuficiența evacuatorie gastrică
    - – generale
      - – diabetul zaharat
      - – guta
      - – hipo- sau hipertiroidismul
      - – insuficiența cardiacă
      - – insuficiența renală cronică
      - – ciroza hepatică
      - – boli pulmonare cronice

Alte cercetări argumentează că *Helicobacter pylori* este un factor patogenetic important, dar nu suficient pentru a induce acest tip de gastrită cronică.

Boala nu are predilecție pentru anumite grupări etnice. Este distribuită variabil pe glob, mai frecventă la persoanele cu un status socioeconomic mai scăzut (1). Frecvența crește cu vârsta, probabil expresia cumulării mai multor factori etiopatogenetici.

Leziunile sunt focale și mai severe în antru. În stadiile avansate, epiteliul din antru poate fi complet înlocuit cu metaplazia intestinală. Zona de tranziție dintre antru și corp se deplasează proximal, mucoasa normală fiind înlocuită cu metaplazia intestinală și/sau pseudopilorică (1). Secreția de HCl scade, dar nu apare aclorhidrie și nu există anticorpi anticelulă parietală și factor intrisec. Numărul celulelor parietale scade ca urmare a reducerii gastrinei serice (1). Se asociază frecvent cu ulcerul gastric și cancerul gastric de tip intestinal (71).

Morfologie

Endoscopic, se remarcă aspectul atrofic al mucoasei mai exprimat în antru, prezența metaplaziei intestinale, vasele sangvine vizibie.

Histologic, se descriu cele trei tipuri de leziuni: atrofia, inflamația cronică și metaplazia (intestinală, pseudopilorică). Numărul redus de celule G din antru poate fi demonstrat prin colorații imunochimice.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt nespecifice. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici. Simptomele dispeptice (inapetență, grețuri, dureri epigastrice) apar în stadiile finale sau când se asociază cu ulcerul și cancerul gastric.

Diagnostic

Examenul endoscopic și histologic sunt explorările de bază pentru diagnostic. Testul ureazei, colorația hematoxilină-eozină, cultura pe medii speciale sunt necesare pentru evidențierea bacteriei HP.

Prin explorarea funcției secretorii a stomacului se constată o reducere a secreției de HCl (nu aclorhidriei histamino-refractare). Se constată o creștere a pepsinogenului I și a raportului PG I/PG II.

Diagnosticul diferențial se face în principal cu gastrita cronică atrofică autoimună.

Evoluție. Complicații

În evoluția bolii pot apărea: ulcerul gastric, cancerul gastric de tip intestinal.

Tratament

Întrucât boala este determinată de factori de mediu multipli, nu dispunem de un tratament specific. Se impune un regim alimentar cu excluderea alimentelor bogate în nitriți, sărate și a fumatului. Când este prezentă infecția cu HP, se face tratamentul specific.

Asocierea cu ulcerul gastric presupune tratamentul corespunzător.

Profilaxie

Profilaxia primară este greu de realizat din moment ce boala este multifactorială.

Bolnavii cu metaplazie intestinală gradul III vor fi examinați endoscopic și histologic la 2-3 ani.

Alte tipuri de gastrite cronice

Gastritele cronice granulomatoase

Gastritele granulomatoase constituie un grup de suferințe eterogen din punct de vedere etiologic, dar care au un numitor comun – inflamația de tip granulomatos.

Etiologie

Gastritele granulomatoase apar în cadrul următoarelor suferințe digestive sau sistemice: boala Crohn, sarcoidoză, tuberculoză și sifilis, Atunci când etiologia nu poate fi identificată, se folosește termenul de gastrită granulomatoasă idiopatică.

Patogeneza este specifică fiecărei boli.

Morfologie

Gastritele granulomatoase pot afecta orice parte a stomacului. Mai frecvent este interesat antrul.

Localizarea gastrică a *bolii Crohn* apare în special la bolnavii ce au și determinări intestinale. Leziunile sunt dominante și mai severe în antru.

Endoscopic, boala Crohn se manifestă prin: peteșii, edem, congestia lineară a mucoasei, noduli unici sau multipli, eroziuni (uneori aftoide), ulcere și imagini în formă de „piatră de pavaj".

Histologic, leziunea specifică este granulomul epiteliolid, mai frecvent la tineri decât la vârstnici. Granulomul este diagnosticat la 34-83% dintre bolnavi (72,73).

Sarcoidoza gastrică este foarte rară. Leziunile endoscopice constau în: îngroșarea pliurilor, noduli, modificări polipoide, ulcere și infiltrații segmentare (aspect de linită plastică).

Histologic, leziunea tipică este granulomul noncazeificat (1).

Tuberculoza gastrică este localizată în antru și pe mica curbură și poate să producă insuficiență evacuatorie gastrică.

Endoscopic, se descriu leziuni nodulare dispuse în jurul pilorului, ulcere (unice sau multiple) (74).

Granulomul cazeos sau noncazeos definește aspectul histologic al bolii. Cultura pe medii speciale a fragmentului de mucoasă prelevat este utilă pentru diagnostic.

Gastrita luetică este o manifestare a sifilisului secundar.

Endoscopic, cele mai frecvente constatări sunt: gastrita antrală erozivă, ulcere, îngroșarea pliurilor ce pot avea aspect rugos (75).

Histologic, apare inflamația de tip acut. Prin colorații speciale se pot pune în evidență spiroketele (75).

Gastritele granulomatoase pot apărea și în alte condiții patogenetice: boala Whipple, histoplasmoza, vasculite, corpi străini etc.

Tablou clinic

Manifestările clinice pot simula tabloul ulcerului gastric și duodenal.

Durerea epigastrică postprandială, grețurile, vărsăturile și hemoragia digestivă superioară sunt comune gastritelor granulomatoase. Vărsăturile se datoresc obstrucției stomacului distal.

Diagnostic

Examenul radiologic pulmonar poate decela boala sistemică (ex. sarcoidoza). Examenul cu substanță baritată relevă: a. îngustarea lumenului gastric; b. pliuri mărite și rigide. Aceste semne radiologice sugerează mai degrabă un proces neoplazic.

Examenul endoscopic și cel histologic sunt obligatorii pentru precizarea substratului morfologic.

Colorațiile speciale și însămânțările pe medii de cultură specifice pot aduce elemente esențiale de diagnostic etiologic.

Diagnosticul diferențial se face în special cu neoplasmul gastric.

Formele clinice se desprind din natura etiologiei: gastrită Crohn, gastrită tuberculoasă, gastrită sifilitică etc.

Complicațiile gastritelor granulomatoase derivă din subtratul etiologic al bolii. Sunt de reținut: hemoragia, stenoza, perforația și fistulizarea.

Prognosticul se corelează cu etiologia bolii.

Tratament

Tratamentul este specific substratului etiologic. Pentru Crohn și sarcoidoză tratamentul cu prednison s-a dovedit benefic. Tuberculoza și sifilisul se tratează cu antibiotice. Perforația, fistulele, stenoza necesită tratament chirurgical.

Gastrita hiperplastică Ménétrier

Creșterea în dimensiuni a pliurilor mucoasei gastrice apare într-o varietate largă de boli: inflamatorii, proliferative, infiltrative (1). Se realizează pe baza modificărilor de la nivelul mucoasei, submucoasei sau în ambele componente (1). Două mecanisme explică creșterea în volum al pliurior mucoasei: hiperplazia și hipertrofia.

Hiperplazia se referă la creșterea numărului de celule. Prin acest mecanism apar pliurile gigante în două condiții etiopatogenetice: boala Ménétrier și sindromul Zollinger-Ellison.

Hipertrofia semnifică creșterea în dimensiuni a celulelor sau a unui organ. Cu toate acestea, în literatură se mai recurge la termenul de gastropatie hipertrofică Ménétrier.

Etiopatogeneză

Hipertrofia pliurilor mucoasei gastrice se datorește hiperplaziei foveolare a celulelor producătoare de mucus. Concomitent, se pierd proteine, rezultând o hipoproteinemie și hipoalbuminemie. Pierderile de proteine se realizează fie printre celulele epiteliale, fie din cauza unei limfangiectazii submucoase. Glandele gastrice pot suferi un proces de atrofie. Secreția gastrică acidă, bazală și stimulată este scăzută sau normală (76).

Istoria naturală nu este bine cunoscută. Simptomele persistă zeci de ani. Mai multe studii relevă posibilitatea evoluției spre cancerul gastric. Asocierea cu neoplasmul gastric este de 2-15% (76,77).

Factorul alfa de creștere tumorală este crescut în mucoasa gastrică la bolnavii cu boala Ménétrier, în schimb în celulele parietale este scăzut (78). Alterarea factorului alfa de creștere tumorală pare a juca un rol important în patogeneza bolii Ménétrier.

Morfologie

Hipertrofia pliurilor mucoase poate fi locală sau difuză. Mai frecvent este interesată mucoasa din corpul și fundusul gastric, mai rar din antru. Pliurile sunt mărite, tortuoase, uneori polipoide, realizând un aspect cerebriform.

Histologic, mucoasa este îngroșată prin hiperplazia foveolară, iar glandele gastrice sunt dilatate (chistic) (fig. 5). Glandele mucoase se extind în toată grosimea mucoasei, uneori chiar în submucoasă. Lamina proprie este infiltrată cu celule mononucleare.

Fig. 5. Gastrita Ménétrier (HE – 10X).

Tablou clinic

Manifestările clinice constau în: durere epigastrică, grețuri, vărsături și diaree. Uneori boala este asimptomatică. Caracteristice bolii sunt edemele membrelor inferioare datorate hipoalbuminemiei. Anemia hipocromă exprimă o hemoragie ocultă.

Diagnostic

Examenul radiologic relevă pliuri gigante la nivelul corpului și fundusului gastric.

Endoscopic, mucoasa are aspect cerebriform cu pliuri mari, care nu dispar după insuflația de aer.

Dozarea proteinelor din sucul gastric este necesară pentru diagnostic.

Proteinele totale și albuminele din ser sunt scăzute.

Diagnosticul diferențial se face cu: gastropatia hiperplazică din sindromul Zollinger-Ellison, neoplasmul gastric, limfomul gastric, gastritele granulomatoase. La copii, gastrita cu virusul citomegalic (reversibilă) poate fi confundată cu boala Ménétrier.

Evoluție. Complicații

Boala nu se vindecă spontan. Prin pierderi mari de proteine apar edemele exprimate ale membrelor inferioare, eventual hidrotorace. Este considerată o leziune premalignă.

Complicațiile infecțioase și tromboemboliile pot însoți gastrita Ménétrier (76).

Tratament

Bolnavii cu manifestări dispeptice pot beneficia de terapia antiulceroasă. După doze mari de anticolinergice se remarcă o creștere a albuminelor serice. Gastrectomia poate fi utilă în formele severe. Se practică gastrectomia subtotală sau totală. Este de preferat gastrectomia totală – astfel se înlătură mucoasa anormală, se reface albuminemia și se previne cancerizarea.

Gastrita limfocitară

Este o entitate nouă, descrisă în 1986 de Hoat. Caracterul distinctiv este dat de limfocitele ce infiltrează în număr mare epiteliul de suprafață și foveolar, mai intens în corpul gastric (79).

Epidemiologie

Gastrita limfocitară este rară. Din 382 de pacienți cu gastrită cronică activă, gastrita limfocitară a fost diagnosticată numai la 4,5%. Predomină la femei. Raportul bărbați-femei este de 1:1,8.

Etiologia bolii nu este elucidată. Se discută asocierea cu HP și enteropatia glutenică.

Patogeneză

Gastrita limfocitară ar putea fi un răspuns histologic al stomacului la diverși factori etiopatogenetici.

Patogeneza gastritei cronice limfocitare se bazează mai mult pe speculații decât pe argumente. Prezența limfocitelor T în epiteliul gastric ar putea fi răspunsul la un antigen luminal. Natura acestui antigen nu este cunoscută. S-a sugerat că HP este un stimul luminal (dar nu unicul) ce ar conduce la dezvoltarea gastritei limfocitare. Imaginea histologică din gastrita limfocitară se apropie de cea a enteropatiei glutenice.

Morfologie

Endoscopic, imaginea clasică este reprezentată de pliurile mucoasei mai proeminente cu mici noduli (pliuri rugoase). Nodulii sunt acoperiți de o crustă albicioasă-cenușie, înconjurați de o zonă hiperemică. Pentru definirea acestor leziuni endoscopice s-a folosit termenul de gastrită varioliformă. În funcție de localizarea leziunilor nodulare, se descriu trei tipuri de gastrită varioliformă: corporeală, antrală și difuză. Gastrita varioliformă, corporeală și difuză, histologic este în 96% dintre cazuri limfocitară (81,82).

Histologic, gastrita limfocitară este ușor de recunoscut. Epiteliul de suprafață și foveolar este infiltrat cu un număr mare de limfocite. Pentru ca un bolnav să fie inclus în cadrul gastritei limfocitare, se consideră ca limită minimă 30 limfocite/100 celule epiteliale (81).

Manifestări histologice similare gastritei limfocitare s-au descris și în unele cazuri la care imaginea endoscopică sugera o gastrită Ménétrier. Pentru acestea s-a propus termenul de „gastrită limfocitară hipertrofică" (83).

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt de tip dispeptic, nespecifice. S-au înregistrat și cazuri cu anemie severă și scădere marcată în greutate.

Diagnostic

Examenul endoscopic și histologic sunt singurele metode de diagnostic în gastrita limfocitară.

Trebuie excluse gastrita cronică erozivă, eroziunile gastrice acute și gastrita de reflux.

Evoluție

Evoluția gastritei limfocitare nu este cunoscută. Se presupune că imaginea microscopică poate apărea numai într-o anumită perioadă de evoluție a gastritei. Există posibilitatea ca leziunile endoscopice să dispară, dar să rămână „stigmatul" histologic al gastritei limfocitare. Uneori gastrita poate să dispară spontan după 2-3 ani.

Tratament

Când este prezentă HP, se face tratamentul antibacterian. Dacă bolnavii prezintă manifestări dispeptice supărătoare, acestea se tratează simptomatic.

Gastrita eozinofilică

Gastrita eozinofilică se caracterizează printr-un infiltrat cu eozinofile ce interesează toate straturile stomacului sau numai mucoasa și submucoasa. Adesea, bolnavii au manifestări de tip alergic și eozinofilia crescută. Infiltratul cu eozinofile poate fi și în intestin, realizându-se o gastroenterocolită eozinofilică (84). Mai frecvent este interesată mucoasa din antru.

Infiltratul cu eozinofile poate apărea și în alte condiții: gastrita chimică, gastrita indusă de HP, parazitoze etc. (58).

Morfologie

Endoscopic, se remarcă: hipertrofia pliurilor mucoasei, congestie, friabilitate și uneori eroziuni de tip acut.

Stigmatul histologic al gastritei este infiltratul cu eozinofile mai frecvent în mucoasa și musculara mucoasei. Deseori este dificil de făcut delimitarea dintre normal și patologic privind numărul de eozinofile.

Tabloul clinic

Manifestările clinice constau în: grețuri, vărsături, diaree și dureri epigastrice. La unii bolnavi sunt prezente și manifestări alergice cutanate sau cu alte localizări.

Diagnostic

Diagnosticul este exclusiv endoscopic și histologic.

Tratament

Tratamentul se face cu prednison.

Gastritele infecțioase (altele decât cele produse de HP)

Stomacul, datorită pH-ului acid, acționează ca o barieră, prevenind infecția segementelor digestive subiacente. La persoanele cu gastrită cronică atrofică, aclorhidrie și sindroame imunodeficitare, se pot dezvolta în stomac o serie de microorganisme (bacterii, virusuri) care induc gastrite infecțioase.

Gastrospirillum hominis este o bacterie spiralată ce se aseamănă cu HP, dar este de 2-3 ori mai lungă. Are un echipament ureazic bogat. S-a constatat că bacteria poate fi asociată gastritei cronice (85).

Virusul citomegalic este principalul agent viral ce produce gastrită la bolnavii cu sindroame imunodeficitare (86). La adulți, dar mai ales la copii, virusul citomegalic este frecvent o cauză a gastritei acute. Se discută și posibilitatea asocierii virusului citomegalic cu gastrita cronică. La copii, virusul determină o gastrită cu pliuri „gigante" și pierdere de proteine, manifestări asemănătoare cu cele din boala Ménétrier (87).

Paraziții ca *Giardia Lamblia* și *criptosporidiosis,* în condiții de aclorhidrie, găsesc mediu prielnic de dezvoltare și în stomac, unde pot produce leziuni de tip gastritic. În patologia gastrică paraziții dețin un rol minor.

Bibliografie

1. Yardley JH. Hendrix TR Gastritis, duodenitis and associated ulcerative lesions. In: Yamada T et al.,*Textbook of Gastroenterology* Ed. Lippincott Raven Press, 1996, 2nd edition, part three, cap. 64, CD.

2. Kreuning J, Bosman FT, Kuiper G at al. Gastric on duodenal mucosa in „healthy" individuals: an endoscopic and histopathological study of 50 volunteers. J.Clin. Path., 1978; 31: 61-73.

3. Andreica V. Gastritele. În: *Tratat de Gastroenterologie Clinică,* vol. I, sub redacția M. Grigorescu, O. Pascu, Ed. Tehnică, București 1996; 282-308.

4. Robert A, Nezamis J.E., Lancaster C at al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Gastroenterology 1979; 77: 433-438.

5. Andreica V, Andreica M. Patologia esofagiană și gastrică de reflux, Ed. Dacia, Cluj 1989; 106-107.

6. Andreica V, Dumitrașcu D, Pascu O, Drăgici A. Gastrita acută erozivă și infecția cu Helicobacter pylori. Med. Int. 1992; 157-162.

7. Marrone GC, Silen UV. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute mucosal lesions. Clin. Gastroenterol, 1984; 13: 635-639.

8. Peterson W.L., Graham D. Y. Helicobacter pylori. In *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management,* (Sleisenger MH, Fordtran JS, Ed. Feldman M, Scharschmidt BF eds), 6th edition, 1999, cap. 39, CD.

9. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1983; 1: 1273-1275.

10. Eaton KA, Morgan DR and Krakowka S. Campylobacter pylori virulence factors in genotobiotic piglets. Infect Immun. 1989; 57: 1119-1125.

11. McGowan CC, Cover TL and Blaser M. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of Helicobacter pylori by a urease-independent mechanism. Gastroenterology, 1994; 107: 1573-1578.

12. McGowan CC, Cover TL and Blaser M. Helicobacter pylori and gastric acid: Biologic and Therapeutic Implications. Gastroenterology, 1996; 110: 926-938.

13. El Shoura SM. Ultrastructural sequences of adherence, attachment and penetration into the gastric mucosa. Ultrasturct. Pathol. 1995; 19: 323-333.

14. Meichers K, Weitzernegger T, Steinhilber W et al. A nove P type ATP-ase cloned from Helicobacter pylori. Gastroenterology, 1995; 108: A165 (abstr).

15. Moran AP. The role lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: (suppl. 1): 39-50.

16. Morris A. Nocholson G. Ingestion of Campylobacter pylori causes gastritis and raind fasting gastric pH. Am J. Gastroenterol. 1987; 82: 192-195.

17. Gheorghe G, Oproiu A. Gastritele și gastropatiile. În: Medicina Internă, vol. III – *Bolile digestive, hepatice și pancreatice* sub redacția L. Gherasim, Ed. Medicală 1999; 115-135.

18. Nicholson BW, Maull KI, Scher LA. Phlegmonous gastritis: Clinical presentation and surgical management. South. Med. J. 1980; 73: 875-889.

19. Harford W, Baarnett C, Lee E et al. Epidemic gastritis with hypochlorhydria: 10 year follow up Gastroenterology, 1991; 100: A 79 (abstr.).

20. Steer HW. Ultrastructure of cells migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. J. Clin. Pathol. 1975; 28: 639-646.

21. Steer HW and Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut. 1975; 16: 590-597.

22. Fung WP, Papadimitriou JM and Matz RL. Endoscopic, histologic and ultrastructural corelations in chronic gastritis. Am. J. Gastroenterol. 1979; 71: 269-279.

23. Andreica V, Dumitrașcu D, Sașcă N et al. Incidence of the infection with Campylobacter-like organisms in gastroduodenal disease. Gastroenterol. Clin. Biol. 1990; 14: 437-441.

24. Andreica V, Andreica M. Infecția cu Helicobacter pylori în bolile stomacului și duodenului. Ed. Hippocrate, Sibiu, 1994; 87-114.

25. Graham DY, Adam E, Reddy GT et al. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in India: Comparison of developing and developed countries. Dig. Dis. Sci. 1991; 36: 1084-1088.

26. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ et al. When is H. pylori infection acquired ? Gut. 1993; 34: 1681-1682.

27. Vincet P, Gottrand F, Pernes P et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in cobahiting children: epidemiology of a cluster with special emphasis on molecular typing. Gut. 1994; 35: 313-316.

28. Vink A, DeBoer I. Helicobacter pylori infection is an ocupational hazard for endoscopists. In: *Helicobacter pylori studies on epidemiology, diagnosis and therapy.* Thesis Universited van Amsterdam. 1996: 17-24

29. Andreica V, Pascu O, Georoceanu A et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection in medical staff. Romanian Journal of Gastroenterology 1998; 4: 243-248.

30. Kuipers E.J., Uyterlinde A.M., Pena A.S. et al. Longterm sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet. 1995; 345: 1525-1528.

31. Logan R.P.H., Walker M.M., Misiewicz J.J. et al. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori treatment during treatment with omeprazole. Gut. 1995; 36: 12-16.

32. Anand BS, Graham DY. Gastritis and duodenitis. In: *Management of gastrointestinal diseases,* vol. I (Winawer S.J. ed.) Gower Medical Publishing New-York, London, 1992: 4.1-4.26.

33. Heatley RV, Wyatt JI. Gastritis and duodenitis. In: *Gastroenterology* – Bockus 5th ed. (Hanbrich WS, Schaffner F eds.) WB Saunders Company, Philadelphia, London, 1995: 635-655.

34. Johnston BJ, Reed PI, Ali MM. Prevalence of Campylobacter pylori in duodenal and gastric mucosa – relatioship to inflammation. Scand. J. Gastroenterol. 1988; 23 (suppl. 142): 69-73.

35. Cutler AF, and Prasad UM. Long therm follow-up of Helicobacter pylori serology after successful eradication. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: 85-88.

36. Graham DY, and Klein D. What you should know about the methods, problems interpretations and uses of ureea breath tests. Am. J. Gastroenterol. 1991; 86: 1118-1122.

37. Karnes WE, Samloff IM, Siurala M et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for Helicobacter pylori in subjects with atrofic body gastritis. Gastroenterology. 1991; 101: 167-174.

38. Forman D and the Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori and gastric cancer. Lancet. 1993; 341: 1359-1362.

39. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. Helicobacter pylori associated gastritis and primary B-cell gastric lyphoma. Lancet. 1992; 338: 1175-1179.

40. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. Gastroenterology, 2000; 118: S2-S8.

41. Weissfeld AS, Simmon DE, Vance PH et al. In vitro susceptibilitiy of pre-treatment isolates of Helicobacter pylori from to multicenter United States trials. 1996; 110: A295 (abstr).

42. Conference de consensus „Helicobacter pylori" Revison 1999. Société Nationale Française de Gastroenterologie. Hepato-gastro. 1999; 6 (suppl. 6): 11-12.

43. Van der Hulst RWM, Koycu B, Keller JJ et al. H. Pylori reinfection after successful eradication analysed by RAPD or RFLP. 1996; 110: A284 (abstr).

44. Pentson JG. Helicobacter pylori eradication – understandable caution but no excuse for inertia. Aliment Pharmachol: Ther. 1994; 8: 369-390.

45. Graham SK, Graham DY H. pylori associated gastrointestinal diseases. Handbooks in Health care co Newtown, Pennsylvania, 1998: 87-119.

46. Sobala GM, King RFG, Axon ATR et al. Reflux gastritis in the intact stomach. J. Clin. Pathol. 1990; 43: 303-308.

47. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon ATR et al. Reflux gastritis – distinct histologic entity ? J. Clin. Pathol. 1986; 39: 524-529.

48. Andreica V. Patogeneza și acțiunea ulcerogenă a refluxului duodeno-gastric. Teză de doctorat. Cluj Napoca. 1984.

49. Van Heerden JA, Philips SF, Adson MA et al. Postoperative reflux gastritis. Am. J. Surg. 1975; 129: 82-88.

50. Schumpelick V und Werner B. Postoperative alkalinische reflux gastritis. Deutsche Med. Wscher. 1978; 103: 220-224.

51. Sipponen P, Saukkonen M, Varis C et al. Morphometric analysis of the loss of chif and parietal cells after partial gastrectomy for duodenal ulcer. Acta Hepatol Gastroenterol. 1979; 26: 493-500.

52. McIntosh JH, Byth K, Piper DW. Environmental factors in aetiology of chronic gastric ulcer: a case control study of exposure variables before the first simptoms. Gut. 1985; 26: 789-793.

53. Uppal R, Lateef SK, Korsten MA et al. Chronic alcholic gastritis. Roles of alcohol and Helicobacter pylori. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 760-765.

54. Silvoso GR, Ivey KJ, Butt JH et al. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease in chronic aspirin therapy. Ann. Intern. Med. 1979; 91: 517.522.

55. Larkay EN, Smith JL, Lidsky MD et al. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal antiinflammatory drug use. Am. J. Gastroenterol. 1987; 82: 1153-1157.

56. Levi S, Goodlad RA, Le CY et al. Inhibitory effect of nonsteroid antiinflammatory drugs on mucosal cell proliferation. Lancet. 1990; 336: 840-844.

57. Upadhyay R, Howatson A, McKinlay A et al. Campylobacter pylori associated gastritis in patients with rheumatoid arthritis taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Br. J. Rheum. 1988; 27: 113-117.

58. Lumadue JA, Lazenby AJ. NSAID gastropathy: a distinct patern of injury with histopathologic comparison – other forms of gastritis. Lab. Invest. 1993; 68:49 A (abstr.).

59. Filipe MI, Barbatis C, Sandey A et al. Expression of gastric mucin antigens in the gastric epithelium and its relationship to malignancy. Hum. Path. 1988; 19: 19-24.

60. Kekki M, Siurala M, Varis K. et al. Classification principles and genetics of chronic gastritis. Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22 (suppl. 141): 1-6.

61. Stolte M, Baumann K, Bethke B et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. Z. Gastroenterol. 1992; 30: 729-732.

62. Arnold R, Hulst MV, Neuhof CH et al. Antral gastrin producing G-cells and somatostatin producing D-cells in different status of gastric acid secretion. Gut. 1982; 23: 285-289.

63. Bordi C, Plato P, Carfagna G et al. Argyrophil cell hyperplasia of fundic mucosa in patients with chronic atrophic gastritis. Digestion. 1986; 35 (suppl. 1): 130-135.

64. Fong T-L, Dooley CP, Dehesa M et al. Helicobacter pylori infection in pernicious anaemia. A prospective controlled study. Gastroenterology. 1991; 100: 328-332.

65. De Luca VA Jr. Is pernicious anaemia caused by Campylobacter pylori gastritis (Letter) ? J. Clin. Gastroenterol. 1991; 9 (suppl. 2): 55A (abstr.).

66. Solcia E, Fioca R, Rindi G et al. The pathology of the gastrointestinal endocrine system. Endocrinol. Metabol. Clin. North Am. 1993; 22: 795-780.

67. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ et al. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anaemia: a population-based study in Rochester, Minnesota. Mayo. Clin. Proc. 1985; 60: 444-448.

68. Coreea P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: Three etiologic entities. Front. Gastrointest. Res. 1980; 6: 98-102.

69. Harrison JD, Morris DL, Hardcastle JD Screening for gastric carcinoma in coal miners. Gut. 1993; 34: 494-498.

70. Craanen ME, Dekker W, Blok P et al. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut. 1992; 23: 16-21.

71. Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. In: Goldman H, Appelman HD, Kaufman N. eds. *Gastrointestinal pathology.* United States and Canadian Academy of Pathology Monograph in Pathology no. 31. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990: 144-178.

72. Schmitz Moormann P, Malchow H, Pittner PM Endoscopic and bioptic study of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease patients. Pathol. Res. Proct. 1985; 179: 377-381.

73. Jouin H, Baumann R, Abbas A et al. Esophagogastroduodenal localization of Crohn's disease is frequent. Gastroenterol. Clin. Biol. 1986; 10: 549-554.

74. Gupta B, Mathew S, Bhalla S. Pyloric obstruction due to gastric tuberculosis – on endoscopic diagnosis. Postgrad Med. J. 1990; 66: 63-68.

75. Fyfe B, Poppiti RJ, Lubin J et al. Gastric syphilis: Primary diagnosis by gastric biopsy: report of four cases. Arch. Pathol. Lab. Med. 1993; 117: 820-825.

76. Sundt TM, Compton CC, Malt RA. Ménétrier's disease. A trivalent gastropathy. Ann. Surg. 1988; 208: 694-701.

77. Fieber SS, Rickert RR. Hyperplastic gastropathy. Analysis of 50 selected cases from 1955-1980. Am. J. Gastroentrol. 1981; 76: 321-327.

78. Dempsey PJ, Goldenring JR, Sorok CJ et al. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Ménétrier's disease: Suppuritive evidence from humans and transgenic mice. Gastroenterology. 1992; 103: 1950-1954.

79. Hoat J, Delos M, Wallenz L et al. Intraepithelial lymphocites in inflammatory gastric pathology. Acta Endoscop. 1986; 16: 61-67.

80. Dixon MF, Wyatt JI, Burke DA et al. Lymphocitic gastritis, relationship to Campylobacter pylori infection. J. Pathol. 1988; 154: 125-132.

81. Hoat J, Jouret A, Wilette M at al. Lymphocytic gastritis – prospective study of its relationship with varioliform gastritis. Gut. 1990; 31: 282-285.

82. Hoat J, Hamichi L, Wallezi L et al. Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. Gut. 1988; 9: 1258-1264.

83. Wofsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. Ménétrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis. Gastroenterology. 1993; 104: 1310-1315.

84. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in children. Am. J. Surg. Pathol. 1986; 10: 75-79.

85. McNulty CA, Dent JC, Curry A et al. New spiral bacterium in gastric mucosa. J. Clin. Pathol. 1989; 42: 585-591.

86. Rotterdam H, Sommers SC. Alimentary tract biopsy lesions in the acquired immune deficiency syndrome. Pathology. 1985; 17: 181-187.

87. Stillman AE, Sieber O, Manthei U et al. Transient protein-losing enteropathy and enlargen gastric rugoe in childhood. Am. J. Dis. Child 1981; 135: 29-35.

DUODENITELE

Anton Drăghici, Simona Bățagă

Cadru nosologic

Duodenita este un proces inflamator acut sau cronic, localizat la nivelul peretelui (în special al mucoasei și submucoasei) bulbului duodenal, cu extindere posibilă, în funcție de cauză, și la alte porțiuni ale duodenului (1).

Definiția este morfologică, însă adesea sunt prezente și modificări macroscopice, endoscopice ale mucoasei: congestie (hiperemie și edem), exsudație, ușoară nodularitate a suprafeței, pliuri mari, evidențiate în special la nivelul bulbului, mucoasă friabilă (2,3). Aceste aspecte macroscopice pot fi prezente toate sau numai unele dintre ele. extinderea lor putând fi parcelară sau difuză.

Duodenita este un capitol de patologie controversat, uneori chiar ignorat, existând încă necunoscute (corelații clinico-morfologice, relația cu ulcerul duodenal etc.). Importanța duodenitei constă în relația strânsă cu ulcerul duodenal, în absența acestuia putând fi echivalentul său, în special într-un context clinic sugestiv și dacă *H. pylori* este pozitiv (prezent); forma erozivă de duodenită poate fi o cauză a hemoragiei digestive. Caselli M și colab., 1998 (5) cred că termenul potrivit pentru duodenita care predispune la apariția ulcerului duodenal este de „bulbită *H. pylori* pozitivă" *(H. pylori-linked bulbitis).*

Se crede că bulbita (duodenita) difuză nespecifică face parte din spectrul de manifestări al bolii ulceroase duodenale (14,3), care poate fi numită diateză ulceroasă duodenală (2).

Epidemiologie

Duodenita este cel mai des întâlnită în asociere cu gastrita și ulcerul duodenal. La populația asimptomatică, Ackar (citat de 1) găsește duodenita prezentă histologic la 12% dintre cazuri. Macroscopic și endoscopic, am găsit modificări de tip duodenită la 12,5% dintr-un lot de 329 de pacienți examinați consecutiv, trimiși pentru diverse acuze dispeptice. Într-un alt studiu (16) duodenita nespecifică a fost găsită la aproximativ 26% din populația dispeptică. În schimb, în ulcerul duodenal (studiu pe 209 pacienți) duodenita a fost prezentă la 91% dintre examinările histologice efectuate pe biopsii recoltate din mucoasa endoscopic normală, situată pe peretele opus ulcerului. Bolnavii cu ulcer gastric au asociată duodenită numai într-o proporție de 7% (4). În studiul de mai sus, efectuat pe cei 209 pacienți cu ulcer duodenal, *H. pylori* a fost găsit la 43% dintre ei în marginea ulcerului, în asociere cu metaplazia gastrică, dar la nici unul pe peretele duodenal opus, unde și metaplazia gastrică a lipsit practic (prezentă numai la 2%).

Clasificarea duodenitelor

Din punct de vedere clinico-morfologic, duodenitele se clasifică în:

- duodenite acute;
- duodenite cronice:
- duodenite primare (nespecifice)
- duodenite secundare (specifice) (7).

Duodenitele acute

Duodenitele acute însoțesc de obicei gastritele acute, gastroenterocolitele acute și sunt relativ rare. Mai des sunt de etiologie medicamentoasă (antiinflamatoare nesteroide – AINS). Duodenitele acute (tabelul 1) mai apar frecvent în infecții cu tropism digestiv (hepatita acută), în gastroenterocolitele infecțioase, consum de alcool, alimentație nepotrivită, condiții de stres, șoc (9).

Tabelul I

Clasificarea etiologică a duodenitelor acute

1. Bacteriene
2. Virale
3. Chimice: acizi, baze, alcool
4. Fizice
5. Fungice
6. Parazitare
7. În stres, arsuri, intervenții chirurgicale
8. În stări septice
9. În afecțiuni hepatice acute
10. În pancreatita acută
11. În uremie

Morfopatologie

Microscopic, în duodenita acută există un infiltrat acut, respectiv sunt prezente la nivelul stratului epitelial polimorfonucleare, indiferent de etiologia duodenitei. Pot fi evidențiate și eroziuni epiteliale care nu depășesc *muscularis mucosae.*

Tablou clinic

În general, duodenita acută apare adesea în contextul unei afectări gastrointestinale mai difuze. Apar manifestări duodenale, ca dureri epigastrice, grețuri, vărsături alimentare, apoi bilioase. Bolnavii pot prezenta: febră, diaree, dezechilibru hidroelectrolitic, șoc. Obiectiv, se remarcă sensibilitatea difuză epigastrică, în regiunea ombilicală și hipocondrul drept. Afectarea duodenală este sugerată de dureri care se extind din epigastru spre dreapta și în jos paraombilical.

Staza duodenală este echivalentă cu balonarea epigastrică, senzația de plenitudine și de evacuare întârziată. Hemoragia digestivă superioară, manifestată sub formă de hematemeză, mai rar de melenă, poate apărea în cazul pancreatitei acute, al unor intervenții chirurgicale șocogene, infecții severe, șoc cardiogen, arsuri, abuz alcoolic, antiinflamatoare nesteroidiene (9).

Examen endoscopic

Endoscopia digestivă superioară evidențiază mucoasa duodenală hiperemică, congestionată. Pot fi prezente eroziuni.

Evoluție. Complicații

Evoluția duodenitelor acute este în general bună, dependentă de cauză și de eventuale complicații – hemoragii digestive superioare (duodenite acute erozive hemoragice), de hipotensiune și deshidratare (din cauza vărsăturilor).

Diagnostic pozitiv

Tabloul clinic amintit orientează clinicianul la efectuarea unei endoscopii digestive proximale care precizează diagnosticul de duodenită acută (singură sau asociată de obicei unei gastrite acute).

Contextul clinic și alte examinări paraclinice permit stabilirea diagnosticului etiologic al duodenitelor acute.

Diagnosticul diferențial

Duodenitele acute trebuie diferențiate de ulcerul gastric și duodenal, de gastritele acute, de enterocolitele acute, de colonul iritabil. Tabloul și contextul clinic, precum și examinările paraclinice, permit această diferențiere.

Prognostic

Duodenitele acute au un prognostic bun în majoritatea cazurilor, asigurat de înlăturarea cauzei.

Tratament

Duodenita acută se tratează în primul rând etiologic, prin combaterea factorilor cauzali amintiți: înlăturarea antiinflamatoarelor nesteroide, suprimarea consumului de alcool, tratament antibacterian, antiparazitar, regim alimentar igienic etc. Patogenetic, se pot administra antiacide și pansamente gastrice, prokinetice, antisecretoare gastrice.

Duodenitele cronice

Se recunosc două tipuri de duodenite cronice:

- duodenite primare, denumite și nespecifice. întâlnite mai ales la nivelul bulbului, majoritatea corelate în prezent cu *Helicobacter pylori* (HP).
- duodenite secundare sau specifice, care se găsesc asociate altor boli și pot cuprinde tot duodenul.

Duodenitele cronice primare

Duodenitele cronice primare se mai numesc și duodenite „nespecifice", „peptice", „comune". Deoarece cuprind în general doar bulbul, se mai denumesc și „bulbite cronice". Recent, s-a propus termenul de „duodenită HP" (5).

Etiopatogeneză

Una dintre cele mai spectaculoase descoperiri după recunoașterea HP (10) este implicarea lui în ulcerogeneză și în metaplazia gastrică la nivelul duodenului. Duodenitele primare sunt atribuite în prezent HP (2,11). Aceasta nu infectează mucoasa duodenală normală, dar se grefează pe mucoasa gastrică metaplazică în duoden. Răspunsul histologic la agresiunea bacteriană constă în prezența infiltratului cu polimorfonucleare. Apariția duodenitei cronice „active", caracterizată prin prezența neutrofilelor, poate fi un mecanism premergător ulcerogenezei, deși calea exactă nu se cunoaște (6). HP localizat la nivelul mucoasei metaplaziate potențează agresiunea clorhidro-peptică prin atragerea celulelor inflamatorii și a celor cu răspuns imunologic, ducând la exacerbarea factorilor de agresiune a mucoasei. Mucoasa metaplaziată gastric poate să perpetueze ulcerul duodenal sau eroziunile duodenale, prin aportul local crescut de acid clorhidric și pepsină. Studii recente arată că inflamația duodenală și densitatea infecției cu HP sunt în relație directă cu extinderea metaplaziei gastrice. Totuși, unele date actuale din literatură converg spre a limita rolul direct al HP și înclină spre mecanisme celulare, secretorii, care sub influența HP duc la diminuarea secreției bazale, și stimulate de bicarbonat de la nivelul duodenului (2).

Ca urmare a predispoziției genetice sau a alterării funcției celulelor G sau D sub acțiunea HP, pacienții dezvoltă o masă crescută de celule parietale. Creșterea masei de celule parietale duce la creșterea acidității gastrice și la dezvoltarea metaplaziei gastrice în duoden (6).

Infecția cu HP produce gastrită cronică antrală și, succesiv, duce la colonizarea metaplaziei gastrice duodenale cu HP.

Gastrita cu HP este o condiție importantă, de nelipsit, pentru colonizarea ariilor de metaplazie din duoden și apariția duodenitei și a ulcerului duodenal (12). Cei mai mulți autori consideră duodenita cronică primară ca fiind determinată de HP și ca o stare precursoare a ulcerului duodenal (13). Astfel, s-a arătat că la 75% dintre pacienții cu duodenită cronică nespecifică apare ulcer duodenal în câțiva ani (3).

Morfopatologie

Modificările histologice în duodenitele cronice primare se referă la alterarea epiteliului de înveliș și a celui glandular, urmată de apariția infiltratului limfoplasmocitar stromal. Histologic, se urmărește reducerea înălțimii vilozităților, prezența elementelor de activitate și apariția ariilor de metaplazie gastrică.

Modificările caracteristice duodenitelor peptice sunt: metaplazia gastrică, hiperplazia glandelor Brunner și inflamația cronică și acută (activă) de diferite grade. Metaplazia gastrică și hiperplazia glandelor Brunner constituie modificări adaptative la aciditatea crescută; metaplazia gastrică crește rezistența epiteliului la agresiunea clorhidro-peptică, iar hiperplazia glandelor Brunner crește secreția de bicarbonat, neutralizând pH-ul scăzut duodenal. Inflamația poate fi cronică, iar în prezența HP, acută sau activă. În duodenitele active severe, apare un infiltrat masiv cu neutrofile și pot apărea eroziuni, uneori și polipi inflamatori, de tip hiperplastic (11).

Metaplazia gastrică

Cel mai des întâlnită formă de metaplazie gastrică este cea prin care epiteliul absorbtiv duodenal este înlocuit prin epiteliu gastric secretor de mucus. Metaplazia gastrică de tip mucos se află în special în bulbul duodenal, mai ales în mucoasa alăturată ulcerelor și se poate identifica histologic (11). S-a demonstrat că metaplazia gastrică de tip mucos este mai frecventă la pacienții cu ulcer duodenal, la fumători, la sexul masculin, la pacienții cu dispepsie nonulceroasă, dar și la pacienții asimptomatici. Într-un studiu efectuat pe voluntari sănătoși, s-a observat prezența metaplaziei gastrice în proporție de 64%. Metaplazia gastrică se corelează intens cu secreția acidă, fapt demonstrat și experimental pe animale (4). La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison metaplazia gastrică apare mai ales în bulb și duodenul proximal, dar se poate extinde până în duodenul distal și jejun. Metaplazia gastrică este mult mai rar prezentă la pacienți cu ulcer gastric sau cancer gastric, afecțiuni frecvent asociate cu aciditatea gastrică normală sau scăzută. Endoscopic, metaplazia gastrică nu se poate vizualiza, deci sunt necesare biopsii duodenale.

Biopsiile duodenale au demonstrat posibilitatea existenței celulelor parietale metaplazice și, mai rar, a celor principale (15). La pacienții cu stomac rezecat s-a găsit prezența celulelor parietale

metaplazice la nivel duodenal, în proporție de 45% la cei rezecați pentru ulcer duodenal și 17% la cei cu rezecție a stomacului pentru ulcer gastric. Metaplazia cu celule parietale se datorează tot agresiunii clorhidro-peptice (16). S-a demonstrat, cu ajutorul indicatorului roșu de Congo, faptul că celulele parietale metaplazice la nivel duodenal își păstrează capacitățile secretoare, contribuind la creșterea aciditații duodenale. Metaplazia gastrică are o distribuție parcelară și este mai frecventă în prima parte a bulbului. Metaplazia gastrică apare în general parcelar când aplatizarea vilozităților este limitată sau poate cuprinde întreg bulbul și atunci arhitectura vililor dispare complet.

Hiperplazia glandelor Brunner

Glandele Brunner sunt numeroase în bulb și scad spre duodenul distal. Hiperplazia glandelor Brunner se produce datorită hipersecreției acide și predomină în bulb. Această modificare constă în creșterea numerică a acinilor glandulari și creșterea mărimii glandelor; ca și metaplazia gastrică, și hiperplazia glandelor Brunner este frecventă la sexul masculin.

Endoscopic, hiperplazia glandelor Brunner sugerează un aspect nodular al mucoasei bulbare și, mai rar, postbulbare. Acești noduli pot fi simpli sau multipli, rotunzi sau fusiformi, cu diametru de 0,5 până la 1,5 cm. Mai rar, pot avea aspectul unui polip peduncular (11). După unii autori, acești pacienți asociază în proporție de 9,2% cicatrice, 11,6% ulcere duodenale și 32% eroziuni. Aciditatea gastrică este crescută.

Hiperplazia glandelor Brunner se evidențiază mai bine pe piesele de rezecție, deoarece implică mai mult submucoasa. La biopsia duodenală endoscopică se poate evidenția creșterea numărului și mărimii acinilor glandulari Brunner din porțiunea bazală a mucoasei duodenale, putându-se determina indirect hiperplazia glandulară pe piesele de biopsie endoscopică.

O primă clasificare morfopatologică a bulbitei cronice primare a fost făcută de Cheli în:

Duodenită cronică superficială, care se caracterizează printr-un bogat infiltrat polinuclear, vilozități mici și îngroșate.

Duodenită cronică interstițială, în care infiltratul este localizat mai profund, până în musculatura mucoasei, cu turtirea epiteliului superficial.

Duodenită cronică atrofică, cu procesul inflamator care se întinde în toată grosimea mucoasei, cu prinderea glandelor Liberkuhn. Numărul glandelor este diminuat, uneori sunt dilatate, formând microchisturi. Celulele caliciforme se înmulțesc.

Whitehead clasifică duodenitele cuantificând gradul de infiltrare cu celule inflamatorii:

Gradul	Infiltrat limfoplasmocitar	Leziuni epiteliale	Metaplazie gastrică	Indice de inflamație cronică*
0 normal	+/-	-	+/-	1,09
I minoră	+	-	+/-	1,09-1,27
II medie	++	+	++	1,27-1,48
III severă	+++	++	+++	1,48-1,96

*Indice de inflamație cronică:

$$\frac{\text{Nr. limfocite + plasmocite + mastocite}}{\text{unitatea de volum lamina propria}}$$

Similar clasificării Sydney a gastritelor, Caselli (17) propune o clasificare nouă a duodenitelor cronice, în funcție de leziunile morfopatologice. Toate leziunile, în afară de morfologia vililor, se pot grada. Acestea sunt: inflamația cronică, activitatea, metaplazia gastrică, leziuni nespecifice epiteliale, prezența HP, eroziuni epiteliale.

Inflamația cronică este definită de prezența infiltratului mononuclear, respectiv limfocite, plasmocite și macrofage, în lamina proprie.

Activitatea este determinată de prezența infiltratului cu polimorfonucleare în lamina proprie și/sau în spațiul intraepitelial.

Metaplazia poate fi ușoară (când modificările epiteliale cuprind mai puțin decât jumătatea unei vilozități), moderată (modificările epiteliale cuprind mai puțin de o vilozitate) și severă (modificările epiteliale cuprind mai mult decât o vilozitate).

Leziunile epiteliale nespecifice pot avea un rol important în ulcerogeneză și trebuie descrise și gradate. HP induce vacuolizarea epitelială, microleziuni, scăderea mucusului și edem intraepitelial.

HP: prezența bacteriei poate fi gradată într-un mod asemănător gastritelor. Infecția cu HP se poate descrie ca severă sau ușoară. În ariile cu metaplazie gastrică completă colonizarea este întotdeauna severă, iar în zonele cu modificări degenerative nespecifice colonizarea este redusă. Se presupune că aceste modificări apar în evoluția metaplaziei gastrice infectate cu HP, reprezentând un stadiu de evoluție mai puțin favorabil creșterii HP.

Eroziunile, incluzând celule epiteliale cu capilare și microhemoragii, apar în special datorită antiinflamatoarelor nesteroidiene. Eroziunile se pot grada, ca și metaplazia gastrică, în ușoare, medii și severe.

Morfologia vilozității trebuie descrisă, dar nu poate fi gradată.

Tablou clinic

Duodenita cronică primară îmbracă aspecte diverse (3). Se poate manifesta ca sindrom dispeptic duodenal sau cu o simptomatologie tipică ulceroasă. Rar, duodenita cronică primară poate fi total asimptomatică.

Hațieganu descrie „sindromul dispeptic duodenal", reprezentat de grețuri, diminuarea apetitului, durere și balonări postprandiale.

Durerile pot avea caracter ulceros. Uneori se pot exacerba, apar crize paroxistice la intervale de 2-3 luni, cu dureri localizate epigastric și cu o durată de 2-3 ore, care se pot manifesta sub formă de arsuri nocturne. La aceste simptome de bază, se mai pot adăuga eructații, senzație de plenitudine, hemoragii digestive superioare, astenie, cefalee, scădere ponderală. Examenul obiectiv evidențiază adesea o sensibilitate la palpare în epigastru.

Explorări diagnostice

Tranzitul baritat

Poate demonstra: modificări morfologice, respectiv hipertrofia pliurilor, uneori cu aspect polipoid, sau atrofia pliurilor. Se descriu forme radiologice de duodenită: edematoasă, erozivă și nodulară. Se evidențiază accelerarea tranzitului (bulb hiperkinetic) sau mai rar, încetinirea lui (bulb hipokinetic). Corelarea modificărilor radiologice cu cele morfopatologice duodenale este foarte mică (20%), demonstrând utilitatea redusă a examenului radiologic în diagnosticul duodenitelor.

Endoscopia duodenitelor cronice primare

Duodenita poate fi suspectată după aspectul mucoasei duodenale. Duodenul normal este neted, cu pliuri rare, mucoasa este sclipitoare și de un roz palid. În duodenite, mucoasa devine roșie, inflamată (hiperemie și edem) parcelar sau difuz. Clasificarea endoscopică împărțea inițial duodenitele în erozive și nonerozive (18).

Duodenita nonerozivă se caracterizează prin hiperemie difuză, friabilitate, congestie, fără nici o întrerupere în continuitatea mucoasei.

Duodenita erozivă include eroziuni de diverse dimensiuni, formă și număr, care nu depășesc musculara mucoasei. Baza eroziunilor poate fi roșie, neagră sau albă, iar mucoasa din jur poate fi normală sau hiperemică.

Duodenita asociată ulcerului duodenal se caracterizează printr-o reacție inflamatorie care este exprimată în jurul ulcerului, dar poate cuprinde întreg duodenul, de obicei bulbul duodenal. De obicei, este însoțită de insule de metaplazie gastrică (decelabile numai histologic).

O clasificare endoscopică completă a duodenitelor cronice primare este cea a lui Favre:

Duodenita eritematoasă sau hiperemică cuprinde afectarea mucoasei difuz sau parcelar.

Duodenita erozivă, cu ulcerații cu contur neregulat, cu dimensiuni între 2-4 mm, și mucoasa friabilă. Leziunile pot fi difuze sau focale, cele focale fiind considerate de unii autori „salami ulcer".

Duodenita hipertrofică apare cu mucoasa edematoasă și pliuri îngroșate, care nu se turtesc la insuflarea cu aer.

Duodenita pseudopolipoidă sau nodulară, în care se vizualizează proeminențe nodulare, ovalare sau rotunde, cu o mucoasă mai hiperemică sau eroziuni la suprafața acestora.

Duodenita atrofică, în care se vizualizează o mucoasă palidă, fără pliuri.

O problemă importantă, cu referire la toate clasificările endoscopice, este variabilitatea interpretării aspectului vizualizat. De aceea, pentru confirmarea diagnosticului de duodenită sunt necesare biopsii duodenale. Spre deosebire de gastrite, unde aspectul endoscopic adesea nu se corelează cu cel histopatologic (19), în cazul duodenitelor corelația este frecvent pozitivă (2,8).

Duodenitele cronice secundare

Acestea apar în boli bine definite, având aspecte endoscopice și histologice tipice, care cuprind în general tot duodenul.

Simptomatologia lor este polimorfă și de cele mai multe ori mascată de simptomatologia bolii de bază. Se recunosc următoarele tipuri etiologice:

- duodenite infecțioase: bacteriene, parazitare, micotice;
- duodenite în cadrul afecțiuni enterale: boala celiacă, boala Crohn, boala Waldmann;
- duodenite asociate cu boli ale organelor vecine: boli hepatice, biliare, pancreatice;
- duodenite din afecțiuni extradigestive: insuficiență renală cronică, diabet zaharat, colagenoze.

Duodenite infecțioase

Duodenite bacteriene

Tuberculoza – deși se localizează rar la nivel duodenal, apariția ei aici poate avea urmări grave. Simptomatologia poate fi asemănătoare ulcerului duodenal, iar endoscopic se vizualizează tuberculi și ulcere. Granuloamele tuberculoase cazeoase pot penetra aorta și declanșa hemoragii digestive superioare majore, adesea fatale.

Sifilisul poate cauza, de asemenea, duodenite.

Boala Whipple – în această afecțiune mucoasa poate fi normală sau poate prezenta un aspect congestiv, asociat uneori cu peteșii. Vilozitățile pot fi colorate în alb sau galben.

Duodenite parazitare

Lambliaza se poate localiza în duoden și jejunul proximal. Endoscopic, mucoasa poate prezenta pete albe, eroziuni, eroziuni circulare (8,20,21).

Simptomatologia nu este caracteristică. Apar balonări, dureri epigastrice și în hipocondrul drept, diaree, grețuri, vărsături. Se asociază și simptomatologia poliformă specifică lambliazei: forme alergice, manifestări psihice (nervozitate, iritabilitate, cefalee), scădere ponderală (22,23).

Histoplasmoza se localizează mai frecvent la nivelul colonului, dar poate produce și duodenite. În histoplasmoză mucoasa prezintă noduli galben-roșietici, eroziuni sau ulcere.

Strongiloidoza este rară. Femelele depun ouă în criptele Lieberkuhn, de unde apar larvele. Acestea pătrund în țesuturi și determină o reacție inflamatoare de tip cataral, edematos, care evoluează spre duodenită fibrozantă. Endoscopic, mucoasa apare hiperemică, friabilă și cu pliuri hipertrofice (24).

Ankilostomiaza este mai frecventă la mineri și în regiunile tropicale, subtropicale. Apare la nivelul duodenului și al jejunului superior. Determină infiltrație marcată în lamina propria, scurtarea vililor și a criptelor, îngroșarea muscularei mucoasei și a submucoasei. Produce o duodenită severă, urmată de malabsorbție din cauza pierderii marcate de sânge și proteine.

Alți paraziți care pot produce duodenite sunt: *Capillaria philippinensis, Necator americanus, Ascaris lumbricoides, Teniae, Coccidioza, Isospora Belli.*

Duodenitele micotice

Candida Albicans – se consideră că determină duodenite doar la pacienții imunodeprimați. Numeroase studii au demonstrat duodenite cu *Candida* și la pacienții aflați sub tratament cu antisecretorii (25). Mucoasa duodenală apare endoscopic hiperemică, edematoasă, acoperită cu plăci albe.

Duodenite în afecțiuni enterale

Boala celiacă

În boala celiacă duodenul apare cu vilozități aplatizate. Diagnosticul corect al bolii celiace poate fi confundat cu duodenita cronică primară severă în două moduri:

- modificările nespecifice ale vilozităților intestinale și inflamația cronică pot fi eronat interpretate ca mărturie a bolii celiace; în aceste cazuri, prezența metaplaziei gastrice și hiperplazia glandelor Brunner infirmă diagnosticul de boală celiacă;
- duodenita peptică și boala celiacă pot coexista în partea proximală bulbară. Deoarece celulele mucoase gastrice nu sunt agresate de gluten, vilozitățile rămân intacte și se pot vizualiza numai schimbările duodenitei peptice. Biopsierea din partea a doua duodenală ajută la evidențierea corectă a bolii celiace (26,27,28).

Boala Crohn

În boala Crohn mucoasa duodenală poate prezenta modificări caracteristice afectării gastrice și ileocolonice. Astfel, pot apărea, noduli, eroziuni multiple, ulcerații aftoide, ulcerații liniare profunde, pliuri îngroșate, stenoze sau aspectul de „pietre de pavaj". Afectarea duodenală se poate suspiciona la pacienții cu boală Crohn ileocolonică, la care, la nivel duodenal, apar leziuni ulceroase. Histologic, aceste ulcerații nu se pot deosebi de ulcerul peptic convențional. Etiopatogeneza leziunilor bulbare în boala Crohn este încă necunoscută. Se presupune un efect sinergic între boala Crohn și boala acido-peptică. HP de obicei lipsește la pacienții cu această afecțiune, deci se pare că bacteria nu are în acest caz o implicație esențială. Pacienții cu leziuni duodenale, ca și cei cu afectare gastrică, sunt de obicei asimptomatici (29).

Boala Waldmann (limfangiectazia intestinală)

În boala Waldmann mucoasa este îngroșată, neregulată, traducând edemul mucoasei.

Duodenite asociate cu boli ale organelor vecine

Duodenite din afecțiuni hepatice

Duodenitele acute, după cum am amintit însoțesc hepatitele acute. Duodenitele cronice secundare apar în hepatitele cronice și se manifestă prin grețuri, vărsături, cefalee. La pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, apar frecvent duodenite (30,31,32,33).

Duodenite din afecțiuni biliare

Litiaza biliară poate fi însoțită de duodenite (34). În acest caz simptomatologia împrumută manifestări biliare: gust amar, colici, eventual icter, febră, frison, la care se adaugă cele duodenale: grețuri, eructații, apetit scăzut, balonări postprandiale.

Duodenita din bolile pancreatice

În pancreatitele acute și cronice, neoplasme pancreatice (35,36,37), pot apărea duodenite prin compresiune, tracțiune, stază. Se creează posibilitatea stagnării conținutului duodenal și favorizarea proceselor inflamatorii. În pancreatita acută apar modificări datorită enzimelor deversate. În pancreatitele cronice, insuficienta neutralizare a aciditătii duodenale duce la hiperplazia glandelor Brunner (37,38).

Duodenite în afecțiuni extradigestive

Duodenita în insuficiența renală cronică

În insuficiența renală cronică apar frecvent modificări la nivelul întregului tract digestiv. Mecanismele presupuse care duc, în cadrul insuficienței renale cronice, la inflamația mucoasei duodenale sunt: prăbușirea sintezei de prostaglandine, ischemia mucoasei, acidoza intracelulară, excesul de amoniac, tulburări de motilitate duodenală și altele (39).

Endoscopic, în insuficiența renală cronică poate apărea pigmentarea brună a mucoasei pe segmentul proximal: *pseudomelanonis duodeni.* În uremie se descrie apariția pseudomembranelor, a duodenitei și gastritei hemoragice (40). Duodenita nodulară are o incidență crescută la acești pacienți.

Duodenita în diabetul zaharat

În diabetul zaharat apar modificări ale mucoasei duodenale care au la bază fenomene legate de neuropatia vegetativă, evacuarea accelerată a stomacului și microhemoragiile din mucoasa duodenală (41).

Bolile de colagen

Bolile de colagen pot cauza inflamația mucoasei datorită vasculitei sau tulburărilor de motilitate asociate (42,43,44).

Duodenite medicamentoase

Duodenitele medicamentoase se referă în special la antiinflamatoarele nesteroidiene și steroidiene. Cele mai multe date se cunosc despre duodenitele acute. Se pare că duodenitele cronice sunt mai frecvente la administrarea de aspirină (45).

Evoluție. Prognostic

Duodenitele acute și cele secundare evoluează în contextul afecțiunii de bază, evoluția și prognosticul fiind în funcție de caracteristicile acestora.

Duodenitele cronice primare evoluează asemănător ulcerului, cu acutizări repetate, evoluția este autolimitată 4-6 săptămâni. Aceasta demonstrează încă o dată corelația lor strânsă cu ulcerul duodenal și HP: o proporție însemnată (75%) va dezvolta în următorii ani ulcer (3).

Diagnostic pozitiv

Simptomele clinice amintite: sindrom dispeptic ulceros sau duodenal, sensibilitate la palpare în epigastru la examenul obiectiv, conduc la indicarea, din partea medicului, a unui examen endoscopic esogastroduodenal. Aspectul macroscopic de bulb duodenal cu pliuri mari, cu mucoasa hiperemică, edematiată, eventual friabilă, cu sau fără nodularitate, cu distribuție difuză sau parcelară, permite stabilirea diagnosticului de bulbită cronică. Prezența unor eroziuni multiple, localizate pe mucoasa hiperemică, este interpretată cel mai adesea ca ulcer „pătat" *(„salami ulcer").* Având în vedere relația patogenetică strânsă cu prezența *H. pylori*, este obligatorie cercetarea acestuia (obișnuit prin testul ureazei și histologic). Biopsii duodenale se recoltează mai rar în practica cotidiană, ele fiind efectuate în scop științific sau pentru diagnostic diferențial (boala Crohn, boala celiacă).

Diagnostic diferențial

Diferențierea este necesară între duodenita (bulbită) acută și cea cronică nespecifică activă și între duodenitele (bulbitele) cronice specifice și nespecifice.

Diagnosticul pozitiv și diferențial al duodenitelor acute s-a discutat anterior. Subliniem importanța deosebită a contextului clinic în care apar manifestările: consum de antiinflamatoare sau etanol, posibile parazitoze, stări septice, după intervenții chirurgicale, pancreatită acută, uremie.

Bulbita (duodenita) în care domină pliuri mari ale mucoasei trebuie să ridice problema unui eventual sindrom Zollinger-Ellison: antecedentele ulceroase duodenale, cu pusee acute repetate, ulcere multiple, eventual cu hemoragii digestive și dozarea gastrinei serice permit diferențierea de gastrinom (3).

Bulbitele (duodenitele) cronice primare nespecifice sunt cele mai frecvente; trebuie avute însă în vedere, chiar dacă sunt rare, duodenitele cronice secundare sau specifice: cele infecțioase, cele asociate unor boli anterioare sau ale organelor vecine și duodenitele din afecțiuni extradigestive. Diferența se face ținându-se cont de contextul clinic de apariție, prin unele examinări paraclinice (parazitologice, de laborator etc.) și prin examen histologic.

Prognostic

Prognosticul bulbitelor (duodenitelor) cronice primare este în general bun, mai ales dacă se face tratament adecvat, inclusiv eradicarea *H. pylori.*

În cazul duodenitelor cronice secundare (specifice) prognosticul depinde de boala de bază.

Tratament

Tratamentul duodenitelor (bulbitelor) cronice, cu manifestări clinice, necesită ca măsuri generale: igienă alimentară, în general fără restricții alimentare (cu excepția eventualelor intoleranțe individuale); se indică suprimarea (sau măcar reducerea) fumatului, abstinență de alcool, evitarea aspirinei și a altor antiinflamatoare nesteroidiene. În general, algocalminul, paracetamolul sau codaminul sunt bine tolerate.

Prezența simptomelor dispeptice de tip ulceros sau gastric și studii, ei care au reprodus durerea epigastrică prin instilare de acid clorhidric în bulb duodenal (2), au sugerat aplicarea de antiacide, care efectiv ameliorează suferința. Important este ca acestea să fie administrate în doză suficientă (cel puțin de 4 ori pe zi), între mese și la culcare, pe perioade scurte de 5-7 zile. În același context se administrează blocanți de receptori de H_2 (ranitidină, famotidină sau nizatidină) sau blocanți ai pompei de protoni, timp de 4-6 săptămâni. Prezența *H. pylori* impune tratamentul de eradicare al acestuia cu omeprazol, antibiotice (amoxicilină și/sau clarithromicină) și metronidazol, după una dintre schemele cunoscute, timp de 7 zile în medie, și controlul eradicării sale (la o lună după terminarea tratamentului).

Prezența simptomelor dispeptice duodenale (balonări, grețuri) impune și administrarea de prokinetice (metoclopramid, motilium), timp de 7-10 zile.

Duodenitele cronice secundare (specifice) beneficiază și de tratamentul cauzal (boala de bază).

Profilaxie

Duodenitele cronice primare (nespecifice) beneficiază de măsurile de profilaxie a ulcerului duodenal.

Profilaxia duodenitelor cronice secundare necesită măsurile specifice posibile ale bolii de bază (evitarea glutenului, tratamentul infecțiilor, al parazitozelor digestive proximale, al bolilor de vecinătate etc.

Bibliografie

1. Pascu O. Duodenitele. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică* București: Editura tehnică 1996 vol. I: 307-309.

2. Hatley RV, Wyatt JI. Gastritis and Duodenitis. In: Haubrich WS, Shaffner F, Berk JE eds. Bockus *Gastroenterology.* WB. Saunders 1995; 651-655.

3. Rigas B, Spiro BhM. Clinical Gastroenterology. Companion Handbook. 4-th Ed. McGraw-Hill Inc 1995; 201.

4. Shin Kum Lam, Wai Mo Hui, Chi Kong Ching. Duodenitis. In: Haubrich WS, F. Shaffner, Berk JE eds: *Bockus Gastroenterology.* 5-th Edition. Philadelphia: WB. Saunders Co 1995: vol. I, 719.

5. Caselli M, Gaudio M, Chiamenti CM et al. Histologic findings and Helicobacter pylori in duodenal biopsies. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 74-80.

6. Testino G. Is active autonomous duodenitis a precursor of duodenal ulcer ? Recenti Progressi in Medicina 1997; 88: 228-231.

7. Tudor C. Duodenite acute și cronice. În: Gherasim L autor. *Medicina Internă.* București: Editura Medicală, 1999, vol. 3: 272-279.

8. Bățaga S. Studiul clinic, endoscopic și histopatologic al duodenitei în diverse afecțiuni medicale. Teză de doctorat. Tg. Mureș: U.M.F. 1999.

9. Dumitrașcu D. Gastritele. Cluj-Napoca: Ed. Dacia 1996; 145-151.

10. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacili in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-1315.

11. Yardley JH, Hendric TR. Chronic duodenitis and duodenal ulcer. In: Yamada T. ed. *Textbook of Gastroenterology.* 1996: cap. 64, CD.

12. Peura DA. Ulcerogenesis Integrating the Roles of Helicobacter Pylori and Acid Secretion in Duodenal Ulcer. The American Journal of Gastroenterology 1997; 92: 8-17.

13. Leonard N, Feighery CF, Hourihane DO. Peptic duodenitis – does it exist in the second part of the duodenum ? J. Clin Pathol 1997; 50: 54-58.

14. Khulusi S, Badve S, Patel P et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: Role of Helicobacter pylori, gastric acid, and ulceration. Gastroenterology 1996; 110: 452-458.

15. Testino G. Duodenal gastric metaplasia, gastric anatomic-functional correlation (parietal cell mass and hydrochloric and secretion) and Helicobacter pylori. Any differences between chronic autonomous non-specific duodenitis („non active") and duodenal ulcer ? Panminerva Med 1997; 39: 280-283.

16. Urakami Y, Kimura M, Seki H. Gastric Metaplasia and Helicobacter pylori. Am. J. Gastroenterol 1997; 92: 795-799.

17. Caselli M, Lanza G, Sartori S, Paoluzi P. A scheme for classifying chronic duodenitis. Duodenitis & upper GI tract diseases 1999; 1: 12-15.

18. Maratka Z. Endoscopic classification and terminology of mucosal lesions. International gastroclub. Hepatogastroenterology 1995; 42:84.

19. Maratka Z. Endoscopic diagnosis of gastritis – Pros and cons. J. Clin Gastroenterol 1995; Mar 20: 92-93.

20. Bongioanni H, Mazzara MN, Lobo J et al. Giardiasis duodenitis in the endoscopic diagnosis possible ? GEN Apr-Jun 1993; 47: 61-64.

21. Oberhuber G, Kastner N, Stolte M. Giardiasis a histologic – analysis of 567 cases. Scand J. Gastroenterol 1997; 32: 48-51.

22. Junie M, Șașcă CI. Infecții parazitare umane. Cluj-Napoca: Ed. Dacia 1997: 187-190, 198-205.

23. Oberhuber G, Stolte M. Symptoms in patients with giardiasis undergoing upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy 1997; 29: 716-720.

24. Choudhry U, Choudhry R, Romeo D et al. Strongyloidiasis: new endoscopic findings. Am J Surg Pathol 1998; 22: 383-390.

25. Goenka MK, Kochhar R, Chakrabarti A et al. Candida overgrowth after treatment af duodenal ulcer. A comparison of cimetidine, famotidine, and omeprazole. J Clin Gastroenterol 1996; 23: 7-10.

26. Gheorghe L, Gheorghe C, Aposteanu G et al. Clinical spectrum of adult celiac disease in a referral center for Southern Romania. Associated disorders and short term survival. Rom J Gastroenterol 1996; 5: 223-228.

27. Rostami K, Mulder CJJ. Coeliac Disease. A chalenging diagnosis. Rom J Gastroenterol 1999; 8: 111-114.

28. Trier JS. Diagnosis of coeliac sprue. Gastroenterology 1998; 115: 211-216.

29. Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn disease. Gastrointestinal Endoscopy 1995; 42: 170-174.

30. Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, Gokoz A. Is Portal Hypertension Due to Liver Cirrhosis a Major Factor in the Development of Portal Hypertensive Gastropathy ? Am J of Gastroenterol 1996; 91: 554-558.

31. Balan KK, Jones AT, Roberts NB, Pearson JP. The effects of Helicobacter pylori colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1400-1405.

32. Wang CH, Ma LR, Lin Rc et al. Helicobacter pylori infection and risk of peptic ulcer among cirrhotic patients. J Formos Med Assoc 1997; 96: 55-58.

33. Guslandi M. Helicobacter pylori and portal hypertensive gastropathy. Am J of Gastroenterol 1997; 92: 722-726.

34. Marks IN, Bornman PC. Acute alcoholic pancreatitis. A South African viewpoint. In: Bradley EL III ed. *Acute pancreatitis: Diagnosis and therapy.* New York: Raven Press 1994: 271-280.

35. Manes G, Dominguez-Munoz JE, Hackelsberger A et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastric abnormalities in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1097-1100.

36. Abbas Z, Khan AH, Hamid SS et al. Duodenal erosion and ulcers in patients with pancreatobiliary disordes. J. Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 703-706.

37. Piubello W, Vantini I, Scuro LA et al. Gastric secretion, gastroduodenal histological changes, and serum gastrin in chronic alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1982; 77: 105-110.

38. Niemann T, Larsen S, Mouritsen EA. Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1201-1203.

39. Etemad B. Gastrointestinal complications of renal failure. Gastroenterology Clinics 1998; 27: 875-906.

40. Moustafa FE, Khalil A, Abdel W. Helicobacter pylori and uremic gastritis: a histopathological study and a correlation with endoscopic and bacteriologic findings. Am J Nephrol 1997; 17: 165-171.

41. Piche T, Hebuterne X. La diarrhee du diabetique. Hepato-gastro 1998; 4: 259-266.

42. Bailez M, Chapin W, Licht H. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. Gastroenterology Clinics 1998; 27: 747-779.

43. Bassel K, Harford W. Gastrointestinal manifestations of collagen-vascular disease. Semin Gastrointest Dis 1995; 6: 228-240.

44. Famberstein B, Yerra N, Pitchumani CS. Rheumatologic complications of gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1090-1103.

45. Zuckerman MJ, Hernandez JA, Maewah PK et al. Prevalence of Upper gastrointestinal Lesions in Patients Taking Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. Am J of Gastroenterol 1997; 92: 363-364.

ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL NECOMPLICAT

Dan Pospai

Cadru nosologic

Boala ulceroasă cu localizare gastrică sau duodenală este o afecțiune plurifactorială, cronică, evoluând clasic cu acutizări, caracterizată prin prezența unui crater ulceros – leziune anatomopatologică suceptibilă de a se complica cu hemoragie, perforație sau stenoză.

Evoluția naturală a bolii ulceroase a fost profund modificată în ultimii 30 de ani. La aceasta au contribuit, pe lângă declinul natural și constant al incidenței acestei boli, datorat modificării factorilor de mediu în țările dezvoltate, două achiziții terapeutice majore: tratamentul cu antisecretoare, de atac și de prevenție a recidivelor și a complicațiilor și mai ales tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori (H. pylori).* Aceste două tratamente sunt capabile, în majoritatea cazurilor, să prevină eficace recidivele endoscopice și complicațiile bolii ulceroase. În lumina acestor rezultate terapeutice, concepțiile uniciste și simplificatoare și-au făcut drum, considerând boala ulceroasă strict legată de hipersecreția acidă sau chiar o boală infecțioasă datorată exclusiv bacteriei *H. pylori*. Ciclicitatea naturală și faptul că ulcerul este o leziune localizată și nu generalizată la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale au rămas în parte fără o explicație valabilă.

În secolul XXI, boala ulceroasă rămâne una complexă în geneza căreia sunt implicați factori multipli: hipersecreția clorhidro-peptică, *Helicobacter pylori,* susceptibilitatea genetică și individuală și factorii de mediu. În ciuda achizițiilor fiziopatologice și terapeutice ale erei *Helicobacter pylori,* boala ulceroasă va rămâne în linia preocupării gastroenterologilor în deceniile următoare prin: formele din ce în ce mai frecvente neasociate infecției cu *H. pylori* (27-32%), după studiile recente în Statele Unite (1,2), eșecurile de eradicare în formele *H. pylori* pozitive, formele asimptomatice care se relevă prin complicații, formele refractare și hipersecretorii, recidiva simptomelor tipice sau atipice, fără recidivă lezională, care survin chiar după eradicarea reușită a *H. pylori,* până la 50% dintre cazuri.

Epidemiologie

În țările dezvoltate din Europa, datele disponibile în anii 1980-1990 estimează prevalența ulcerului duodenal la 8-10% și incidența anuală la 0,2%. Ulcerul gastric pare de 3 ori mai puțin frecvent. Incidența anuală a complicațiilor în ulcerul duodenal este estimată, în caz de tratament intermitent, la 5,5% fiind repartizată astfel: 2,5 % pentru hemoragie, 1,5% pentru stenoză și 1,5% pentru perforație. Mortalitatea anuală datorată ulcerului duodenal este estimată la 2/100.000 de adulți (3,4). Ulcerul duodenal a crescut în incidență începând din 1900 pentru a atinge un maxim către anii 1950; din 1970, în țările dezvoltate, incidența a scăzut progresiv pentru cele două tipuri de ulcer. Încă înainte ca tratamentul de întreținere cu antisecretoare sau cel de eradicare a *H. pylori* să intre în rutină, studiile epidemiologice au arătat că, între 1970 și 1990, incidența ulcerului duodenal necomplicat a scăzut cu 70%, iar cea a ulcerului gastric necomplicat cu 50%. În schimb, prevalența hemoragiilor prin ulcer duodenal nu a scăzut în ultimile 3 decade, iar cea a hemoragiilor prin ulcer gastric a crescut chiar de două ori. Prevalența perforațiilor a rămas constantă pentru cele două tipuri de ulcer (5,6). Studiile menționate sunt bazate pe registre de spitalizare. Mai aproape de realitate sunt câteva studii europene asupra bolnavilor recenzați în teritoriu și nespitalizați. Aceste studii au constatat că declinul în incidența ulcerului duodenal este real pentru bărbați și mai puțin evident pentru femei, astfel încât raportul B/F în ulcerul duodenal a trecut în ultimile trei decenii de la 3-4/1 la 2/1 și chiar 1/1 în țările dezvoltate (7,8). Dacă reducerea constantă și naturală a infecției cu *H. pylori* nu poate explica această diferență între sexe, creșterea consumului de tutun la femei și diminuarea sa la bărbați în ultimii 20 de ani poate juca un rol în această evoluție. Pentru ulcerul gastric, studiile europene nu au constatat schimbări notabile în aceeași perioadă.

În studiile europene, scăderea prevalenței în ulcerul duodenal este evidentă pentru tineri și populația de vârstă mijlocie și nu pentru populația de peste 65 de ani (7). Constatarea că boala ulceroasă devine din ce în mai mult o boală a persoanelor de vârsta a treia este compatibilă cu o contaminare mai importantă a subiecților născuți înainte de anii '40 cu *H. pylori* (efect de cohortă). Infecția cu *H. pylori* pentru persoanele născute în prima jumătate a secolului XX afecta 60-80% din populația generală și s-a redus în mod natural, paralel cu îmbunătățirea condițiilor de igienă, la 4-10% pentru persoanele născute după anii '80 în țările dezvoltate. Prevalența mai importantă a ulcerului la vârsta a treia este compatibilă, de asemenea, cu un consum mai important de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și de aspirină, care interesează 30% dintre persoanele peste 65 de ani și numai 12% din populația sub 60 de ani. Antiinflamatoarele sunt un factor de risc independent, responsabil pentru 25% dintre ulcere, în special la persoanele în vârstă. Acest contigent se va reduce substanțial prin utilizarea noilor antiinflamatoare specifice anti-COX 2, apărute în 1998 (9). Tendința naturală, în scădere, a prevalenței bolii ulceroase se va accentua în secolul următor. La aceasta vor contribui reducerea naturală a infecției cu *H. pylori,* generalizarea tratamentului de eradicare a bacteriei început din anii 1994 și apariția noii generații de antiinflamatoare mult mai puțin gastroenterotoxice.

Morfopatologie

Ulcerul cronic este o pierdere de substanță (numită crater) care depășește musculara mucoasei, putând interesa submucoasa, stratul muscular sau penetrând întregul perete gastric sau duodenal. Craterul este profund, rotunjit sau ovalar, cu margini nete. El este acoperit de false membrane și interesează musculara, care de obicei este transformată într-un bloc fibros (fig. 1 A). În funcție de profunzimea unei leziuni parietale, ulcerul adevărat trebuie deosebit de abraziuni, eroziuni și ulcerații (fig. 1B).

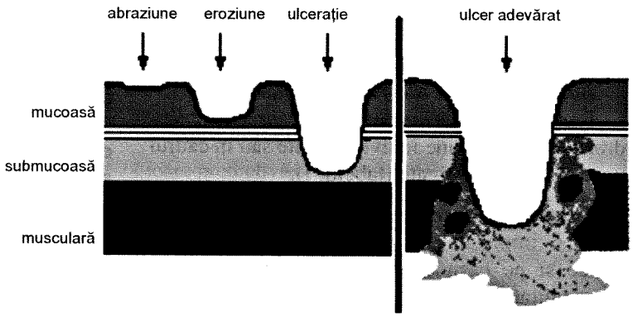


Fig. 1.: A. Ulcer gastric, interesând musculara, cu un ganglion subiacent; B. Sistematizarea pierderilor de substanță la nivelul peretelui gastric: *abraziune* – interesarea epiteliului și a stratului superficial al criptelor; *eroziune* – respectarea *muscularis mucosae; ulcerație* – pierdere de substanță, interesarea *muscularis mucosae* și a submucoasei; *ulcer – substratul* anatomic al bolii ulceroase; pierdere de substanță interesând musculara proprie care este transformată într-un bloc fibros.

Etiopatogeneză

Factorii implicați în ulcerogeneză pot fi clasificați în două mari categorii: factori individuali, care țin de gazdă, și factori de mediu.

Factorii individuali

Cuprind factorii genetici și bolile asociate cu o frecvență crescută a ulcerului.

Factorii genetici

Formele familiale de ulcer duodenal au permis să se vorbească despre o susceptibilitate genetică în această boală. Această susceptibilitate include grupele sangvine 0 și A, statusul nonsecretor de antigene de grup sangvin și fenotipul Lewis (a-b-), configurație care crește de 1,5 până la 2,5 riscul relativ de ulcer duodenal. Hiperpepsinogenemia familială de tip I este cunoscută clasic ca un marker genetic de ulcer duodenal, dar ea este, de asemenea, un fenomen constant în gastrita cu *H. pylori,* lăsând să se creadă că familiile de „hiperpepsinogenici" sunt de fapt contaminate pur și simplu cu *H. pylori,* deci că factorul genetic este minor. Constatarea că aderența bacteriei la celulele epiteliale gastrice depinde considerabil de expresia antigenului Lewis sugerează totuși că trebuie ținut cont de terenul genetic chiar în cadrul modificărilor induse de *H. pylori* (10).

Întrebarea este dacă formele familiale de ulcer duodenal sunt datorate factorilor genetici sau convergenței factorilor de mediu predispozanți în aceste familii. La această întrebare încercă să răspundă două studii scandinave, analizînd asociația de factori genetici și alți factori de risc pe mari cohorte (3387 de bărbați și respectiv 13888 de perechi de gemeni) (11,12). Studiul de concordanță și de discordanță pentru ulcerul duodenal între gemeni permite să se constate că 39% din predispoziția pentru ulcer ar fi datorată factorilor genetici și 61% factorilor predispozanți de mediu.

Boli asociate cu ulcerul duodenal

Reprezintă condiții genetice în cadrul unor sindroame sau boli bine individualizate sau în cadrul unor afecțiuni câștigate (tabelul I).

Trăsături de personalitate

Deși implicate în urma studiilor epidemiologice și pe baza chestionarelor, trăsăturile de personalitate: teama, anxietatea, ostilitatea, instabilitatea emoțională, neuroticismul nu au un rol de factor cauzal, fiind regăsite și în alte boli digestive organice sau funcționale.

Factorii de mediu

Dintre numeroșii factori de mediu implicați în ulcerogeneză (alimentație, alcool, fumat, stres, medicamente), rămân puțini care pot avea un rol documentat.

Tabelul I

Boli asociate cu ulcerul

Sindromul Zollinger-Ellison
Mastocitoza sistemică
Neoplazia endocrină multiplă tip I
Deficitul de α_1 - antitripsină
Sindromul Neuhauser (tremor - nistagmus)
Amiloidoza tip IV
Pachidermoperiostoza
Policitemia vera
Leucemia cu bazofile
Boli pulmonare cronice
Fibroza chistică
Pancreatita cronică
Ciroza hepatică
Insuficiența renală cronică
Boala Crohn

Fumatul

Fumătorii au un risc dublu de a dezvolta ulcere față de nefumători. În același timp, fumatul este un factor de rezistență la tratament și crește riscul complicațiilor. Analizele epidemiologice consideră fumatul și consumul de AINS ca factori independenți sau aditivi în ulcerogeneză (12).

Mecanismul de acțiune este incomplet elucidat și implică:

- creșterea secreției acido-peptice;
- creșterea susceptibilității la infecția cu *H. pylori;*
- scăderea factorilor de apărare (scăderea conținutului de prostaglandine în mucoasa gastrică și duodenală, inhibiția secreției de bicarbonat);
- intervenția radicalilor liberi, eliberarea de citokine proinflamatorii;
- modificarea motilității gastroduodenale.

Medicamentele

Atât *aspirina*, cât și *antiinflamatoarele nesteroidiene* (AINS) sunt implicate în ulcerogeneză, prin mecanisme complexe, care vor fi prezentate în capitolul *Tipuri etiopatogenetice de ulcer.*

Corticoterapia – rolul acesteia în ulcerogeneză este controversat. Unii autori neagă implicarea corticoterapiei în ulcerogeneză, în timp ce în alte studii se consideră că tratamentul cu corticosteroizi poate fi considerat ca factor în ulcerogeneză la pacienții care se află sub tratament zilnic, mai mult de o lună, care primesc doze echivalente cu 1 g de prednison sau la cei care au ulcer în antecedente. Asocierea cu AINS este cu certitudine un factor de risc.

Stresul

Existența ulcerelor de stres, în traumatismele craniene și în condițiile hipertensiunii intracraniene (ulcere Cushing), la arși (ulcere Curling) și în stările septice este o realitate acceptată.

Fiziopatologia bolii ulceroase

Cum etiologia bolii ulceroase nu este cunoscută, a explica mecanismele fiziopatologice înseamnă a cunoaște cum se produce leziunea ulceroasă, de ce este ea localizată, de ce se poate vindeca spontan și de ce evoluează într-o manieră periodică. Trebuie să recunoaștem că la acest început de secol avem mai multe întrebări decât răspunsuri, chiar dacă pentru adepții rolului major al *H. pylori* ulcerul a devenit o „boală istorică". Apariția unui ulcer trebuie considerată încă expresia unui dezechilibru între factorii de agresiune, de apărare și reparație a mucoasei gastrice și duodenale. Este vorba fie despre o creștere a factorilor de agresiune (acid, pepsină, săruri biliare, gastrită activă cu *H. pylori)* (tabelul II), care declanșează producția de radicali liberi de oxigen, de citokine și monoxid de carbon și hipergastrinemie postprandială), fie de o scădere a factorilor de apărare (mucus, secreție de bicarbonat, integritatea barierei de celule epiteliale) ori de un deficit al procesului de reparație (tabelul III).

Tabelul II

Factori de agresiune implicați în ulcerogeneză

Hipersecreția de acid clorhidric:
– creșterea masei de celule parietale;
– creșterea tonusului vagal;
– creșterea sensibilității masei celulare parietale la gastrină;
– hiperfuncția celulelor G antrale;
– hipersecreția acidă nocturnă;
– deteriorarea mecanismelor inhibitorii ale secreției gastrice;
– tulburări de motilitate:
– UD: golire gastrică precipitată;
– UG: hipomotilitate gastrică.
Hipersecreția de pepsină:
– hiperpepsinogenemia I.
Helicobacter pylori
Reflexul duodeno-gastric:
– acizii biliari;
– lizolecitina;
– enzime proteolitice.

În funcție de ponderea mecanismelor predominant implicate în ulcerogeneză, se pot identifica diferite tipuri etiopatogenetice de ulcer:

- ulcere *H. pylori* pozitive;
- ulcerele produse de aspirină sau AINS;
- ulcere *H. pylori* negative;
- ulcere de stres;
- ulcere care acompaniază boli sau sindroame genetice.

Având în vedere complexitatea procesului de ulcerogeneză și implicarea unor mecanisme multiple, cu pondere variată în funcție de tipul etiopatogenetic, se va analiza în detaliu, ca tip de ulcer, ulcerul *H. pylori* pozitiv.

Tabelul III

Factori de apărare și reparație a mucoasei

Factori preepiteliali
– bariera de mucus și bicarbonat
– fosfolipidele tensioactive
Factori epiteliali
– „rezistența" celulară (metabolismul celular normal)
– menținerea pH-ului intracelular
– factori de creștere (factorul epidermal de creștere, trefoil-peptidele, poliamine, prostaglandine, NO
– mecanismul de „reparație" a leziunilor epiteliale
Factori postepiteliali
– debitul sangvin mucos

Ulcerul *H. pylori* pozitiv

Rolul bacteriei este determinant în ulcerogeneză, influențând hotărâtor atât mecanismele de agresiune, cât și factorii de apărare.

Argumente privind rolul H. pylori în ulcerogeneză

Riscul relativ de boală ulceroasă este crescut la subiecții *H. pylori* pozitivi (multiplicat cu 4 pentru ulcerul duodenal și cu 3 pentru ulcerul gastric). Cu toate acestea, faptul că majoritatea pacienților infectați cu *H. pylori* nu dezvoltă boală ulceroasă, indică faptul că prezența bacteriei nu este o condiție suficientă, și că *H. pylori* nu este decât un cofactor în ulcerogeneză (13). Asocierea între *H. pylori* și boala ulceroasă este întâlnită în 80-90% dintre cazuri, după ce a fost îndepărtată implicarea AINS. Această asociere pare constantă în majoritatea studiilor epidemiologice.

Prezența unei gastrite cu *H. pylori* are o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea unui ulcer. Într-un studiu scandinav prospectiv toate ulcerele duodenale apărute într-o perioadă de 32 de ani s-au dezvoltat într-un context de gastrită antrală cu *H. pylori.* Din același studiu, este de remarcat că la nici un pacient cu ulcer duodenal nu a apărut gastrită atrofică fundică în perioada menționată (14).

Asistăm astăzi la o creștere, în parte relativă, a ulcerelor *H. pylori* negative. În mai multe studii americane (1,2), între 23 și 50% dintre pacienții la care a fost diagnosticat un ulcer duodenal prin endoscopie aveau trei teste de diagnostic negative pentru *H. pylori.*

Argumentul cel mai solid în favoarea unei relații de la cauză la efect între boala ulceroasă și *H. pylori* este, poate, cel terapeutic. După o eradicare reușită a *H. pylori* și în absența unei reinfecții (eventualitate rară), procentul de recidivă și de complicații al bolii ulceroase este semnificativ inferior față de pacienții care rămân infectați (15,16). Nivelul scăzut al recidivelor după o eradicare reușită a determinat pe unii autori să evoce vindecarea definitivă a bolii ulceroase. Intervalele de timp de supraveghere după eradicare sunt încă scurte pentru a avea certitudine. Două studii recente dau după o perioadă de urmărire medie de 6,5 ani (17) și respectiv 2,6 ani (18) procente de recidivă ulceroasă după eradicare reușită de 3 și respectiv 0%. Într-o metaanaliză a lui Person (16), procentul de recidivă după eradicare este în medie de 6% la un an și de 17% dincolo de primul an de urmărire, ceea ce este superior rezultatelor obținute prin vagotomia supraselectivă.

În studii comparative, nivelul de recidive ale ulcerului duodenal după un tratament de eradicare, comparat cu cel obținut pe timpul unui tratament de întreținere cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) (19,20) sau cu inhibitori ai receptorilor H_2 ai histaminei (anti H_2) (21), nu este semnificativ diferit la 1 și 2 ani de urmărire. Într-un singur studiu comparativ, eradicarea se dovedește statistic semnificativ superioară tratamentului de întreținere cu IPP, în termeni de prevenire a recidivelor (22). Amintim aici că inhibiția continuă a acidității gastrice nocturne cu antisecretoare care teoretic nu au nici o acțiune asupra *H. pylori,* este, de asemenea, capabilă să reducă semnificativ recidivele ulceroase. Aceste constatări ar putea situa, din punct de vedere fiziopatologic, acidul și *H. pylori* la același nivel de responsabilitate în boala ulceroasă, în măsura în care un tratament dirijat specific împotriva unuia sau altuia dintre acești factori dă rezultate terapeutice sensibil superpozabile.

Din punct de vedere fiziopatologic, hipergastrinemia, în special postprandială, și hiperpepsinogenemia sunt caracteristici cunoscute de mult timp în ulcerul duodenal. Probe științifice irefutabile arată că cei doi parametri caracterizează, de asemenea, infecția gastrică cu *H. pylori* și sunt reversibili după eradicare. Totuși, aceste două caracteristici au fost descrise și la pacienții purtători de ulcer duodenal *H. pylori* negativ (23).

Tipul de gastrită cu H. pylori și ulcerogeneza

Plecând de la relația subtilă între *H. pylori* și pH, care face ca hiposecreția acidă (indusă de inhibitorii de pompă de protoni sau de vagotomie) să detemine o extensie a unei gastrite antrale cu *H. pylori* către fundus, cu apariția unor fenomene atrofiante, unii autori presupun că secreția acidă este *primum movens* care modulează topografia și densitatea colonizării cu *H. pylori* (24). În acest fel, la pacienții care prezintă o hipersecreție acidă anterior bolii, gastrita cu *H. pylori* rămâne limitată la nivelul antrului și, ca urmare a unei cascade fiziopatologice care va fi comentată mai departe, acești pacienți sunt predispuși să facă un ulcer duodenal. La subiecții prezentând o hiposecreție acidă, gastrita cu *H. pylori* ia aspect de pangastrită cu fenomene atrofiante și metaplazice și acești subiecți sunt predispuși mai degrabă la ulcer gastric sau chiar cancer gastric (25). Graham (26) propune un model în care evoluția infecției cu *H. pylori* a copilului depinde de capacitatea secretorie de acid și de starea de nutriție a subiectului (fig. 2).

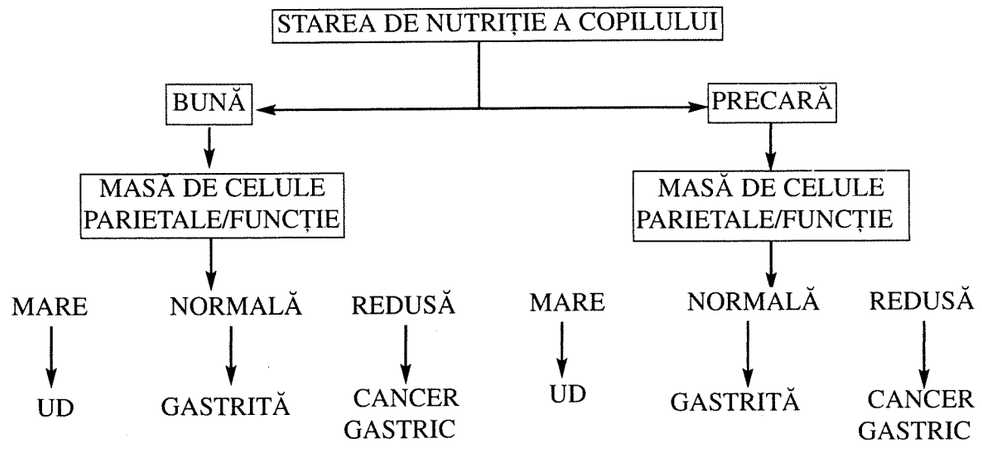


Fig. 2. Prognosticul infecției cu *H. pylori* (DY Graham, 23).

Tipul sușei bacteriene de H. pylori și boala ulceroasă

Prognosticul infecției cu *H. pylori* ar putea fi asociat cu virulența specifică a genotipului bacterian.

Genele cel mai adesea incriminate sunt: cag A, vac A cu subtipurile s1a/m1, s1a/m2, s1b/m2, s2/m2 și ice A cu două alele, ice A1 și ice A2. Aceste gene codează sinteza unor proteine-enzime cu mai mare agresivitate (Cag A,Vag A). Sușele Cag A^+ sunt mai frecvente și proinflamatoare. Gena cag A aparține în 89% dintre cazuri unei regiuni a genomului *H. pylori,* numită insulă de patogenicitate cag, conținând 31 de gene. Într-un studiu s-a evidențiat insula de patogenicitate cag la 85% dintre ulcerele duodenale, 53% dintre pacienții prezentând o dispepsie neulceroasă, concluzionându-se că prognosticul infecției cu *H. pylori* nu depinde de configurația genetică a insulei de patogenicitate cag (27). Anticorpii anti-Cag A sunt găsiți la 80 până la 100% dintre ulceroșii duodenali, dar în acelasi timp și la 50% dintre neulceroși, făcând dubioasă relația cauză-efect între boala ulceroasă și Cag A. Unii autori au arătat că o creștere a densității, o mai mare aderență și citotoxicitate caracterizează sușele de *H. pylori* asociate ulcerului duodenal, spre deosebire de cele asociate gastritei simple (28). Sușele având un profil genic vac $As1^+$, cag A^+, și ice $A1^+$ par mai frecvent asociate ulcerului duodenal (29). Pentru majoritatea autorilor nu există sușe de *H. pylori* nepatogene sau neulcerigene. Modificările secreției acide asociate cu *H. pylori* sunt aparent independente de statusul cag A (30, 31). Sușele cag A par să aibă o mai mare virulență histologică, dar aceasta nu este acompaniată de simptome mai severe și nici de o rezistență particulară la eradicare (32).

Dezechilibrul agresiune/apărare/reparație

Boala ulceroasă cu localizare gastrică și duodenală rămâne plurifactorială, rezultând din ruperea echilibrului între trei componente fiziopatologice: agresiune, apărare și reparație. Mai importanți în ulcerul duodenal sunt factorii de agresiune, în special la nivelul bulbului duodenal, pe când în ulcerul gastric pe primul plan este scăderea factorilor de apărare. Apariția unui ulcer implică cel mai des conjuncția mai multor factori și în primul rând o susceptibilitate preexistentă a mucoasei duodenale sau gastrice (fig. 3).

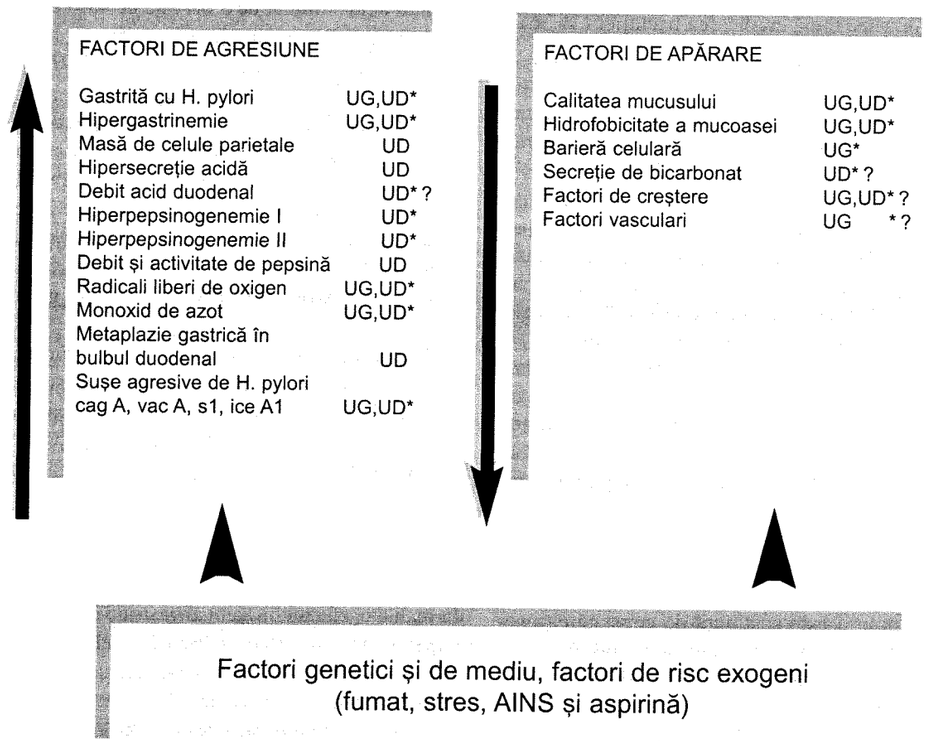


Fig. 3. Anomalii fiziopatologice în ulcerul duodenal (UD) și în ulcerul gastric (UG).
*Factori influențați de infecția cu *H. pylori.*

Secreția de gastrină în boala ulceroasă

Infecția antrală cu *H. pylori* crește gastrinemia, în special postprandial. Acest aspect se normalizează după eradicare. Această hipergastrinemie nu este specifică ulcerosilor, ea fiind întâlnită și la neulcerosii *H. pylori* pozitivi, fără a fi însoțită de o hipersecreție acidă gastrică.

Mai mulți factori au fost incriminați la originea hipergastrinemiei din gastrita cu *H. pylori:* stimularea directă a celulelor G antrale de către o proteină hidrosolubilă produsă de *H. pylori*, efect direct asupra celulelor G al citokinelor rezultate din procesul inflamator amorsat de *H. pylori* (33) și diminuarea secreției antrale de somatostatină, care nu mai inhibă secreția de gastrină (34). Interacțiunea negativă *H. pylori* – somatostatină a fost demonstrată la mai multe niveluri: scăderea concentrației de somatostatină în mucoasa antrală contaminată cu *H. pylori* (35); reducerea corespunzătoare a mARN (36); diminuarea mARN a receptorului de somatostatină în mucoasa antrală (37); inhibarea secreției de somatostatină de către TGF rezultat din procesul inflamator declanșat de bacterie (38). Diminuarea secreției de somatostatină, ca și hipergastrinemia întâlnite la subiecții infectați cu *H. pylori,* fie ei ulcerosi sau nu, se normalizează după eradicarea bacteriei (34,36).

Secreția gastrică acidă

Dacă acceptăm că statusul secretor acid inițial înnăscut al subiectului determină topografia gastritei cu *H. pylori* (24,25,26), extensia ulterioară a acesteia este capabilă de o modulare a secreției acide către hiperaciditate, când localizarea gastritei rămâne strict antrală (este cazul ulcerului duodenal) sau către reducerea secreției gastrice acide în cazul în care gastrita se extinde către corpul gastric, interesând glandele oxintice secretoare de acid (este de cele mai multe ori cazul ulcerului gastric).

La ulcerosii duodenali, debitul secreției gastrice acide pe 24 de ore este de două ori mai mare față de cei normali; această hipersecreție este atât diurnă, cât și nocturnă și apare în special în perioadele interdigestive (39). Creșterea secreției nocturne permite o mai bună diferențiere între ulcerosii duodenali și cei normali. În geneza acestei anomalii a fost clasic incriminată o creștere a tonusului vagal care este dificil de demonstrat, dar mai recent ipoteza este susținută de constatarea unei mai mari densități a receptorilor muscarinici la nivelul corpului gastric la ulcerosii duodenali față de subiecții martor (37).

Față de tabelele de normalitate, în funcție de debitul acid maximal (DAM) la stimularea cu pentagastrină, se estimează că 35% dintre ulcerosii duodenali sunt hipersecretori, iar 35% dintre ei au valori ale DAM situate în partea superioară a valorilor considerate normale (38). Există chiar o valoare minimă a DAM sub care ulcerul duodenal nu a fost observat; acest prag este de 13 mmol/oră în experiența engleză (42) și de 11 mmol/l în experiența franceză (43).

Relația dintre secreția acidă și *H. pylori* este controversată. De fapt, bacteria are un efect ambivalent asupra secreției gastrice acide: este capabilă de a o stimula prin intermediul hipergastrinemiei și al factorului de activare plachetară *(platelet activating factor* – PAF) rezultat din procesul inflamator, dar și de a o inhiba, atât prin blocajul producției de histamină din celulele *enterocromafin-like* datorită N-metilhistaminei bacteriene, cât și prin inhibiția activității ATP-azei H^+/K^+, prin intermediul acizilor grași bacterieni (44,45,46,47). Rezultanta finală poate fi absența modificării debitelor acide bazale și maximale în relație cu prezența sau absența *H. pylori* în mucoasa gastrică la normali și la ulcerosi, cum o demonstrează cea mai mare parte dintre studiile existente.

La subiecții normali, *H. pylori* pozitivi, stimularea cu peptida de eliberare a gastrinei (*gastrin releasing peptide – GRP*) crește gastrinemia și debitul acid stimulat de 3 ori față de valorile obținute prin aceeași stimulare la subiecții normali *H. pylori* negativi. La ulcerosii duodenali *H. pylori* pozitivi, stimularea cu GRP determină o creștere a gastrinemiei tot de 3 ori, dar a secreției acide de 6 ori față de subiecții normali *H. pylori* negativi (45). Acest răspuns exagerat al ulcerosului duodenal reflectă o hipersecreție care nu este în legătură cu *H. pylori* și poate pleda pentru o creștere a masei de celule parietale, a tonusului vagal, o hipersensibilitate a celulei parietale la gastrină sau toate la un loc.

Un studiu recent găsește ulcerosii duodenali normosensibili la gastrină. Dimpotrivă, subiecții *H. pylori* pozitivi care nu fac ulcer duodenal ar fi protejați de o hiposensibilitate a celulei parietale la gastrină (49). Chiar dacă hipergastrinemia postprandială este legată de prezența gastritei cu *H. pylori* și ar determina teoretic hipersecreție acidă, prin stimularea celulei parietale, relația între debitele acide și *H. pylori* este foarte controversată. În realitate, efectul bivalent al gastritei cu *H. pylori*, capabilă de a stimula și inhiba în același timp secreția acidă, poate avea ca rezultat absența modificărilor, dar și creșteri sau scăderi ale aciditătii după eradicarea bacteriei. Răspunsul secretor acid la GRP este singurul care se normalizează după eradicare, reflectând un retrocontrol alterat prin prezența gastritei cu *H. pylori* (50).

Masa de celule parietale

Ulcerosii duodenali au un număr aproape dublu de celule parietale față de normali (51). Masa celulelor parietale este corelată cu secreția gastrică acidă maximală (52). Creșterea masei de celule parietale poate fi de origine genetică, indusă de un tabagism excesiv, sau secundară unei hiperstimulări gastrinice cronice. Rolul trofic al gastrinei asupra masei de celule parietale se poate manifesta, teoretic, chiar la hipergastrinemii fiziologice, cum este cazul hipergastrinemiei postprandiale induse de gastrita cu *H. pylori.* Cu toate acestea, nu a fost încă dovedită o scădere a masei de celule parietale după eradicarea *H. pylori* (13).

Încărcătura acidă duodenală

Secreția acidă și golirea gastrică sunt cei doi factori de care depinde agresiunea acidă duodenală, parametru cu rol important în geneza leziunii ulceroase. Creșterea agresiunii acide duodenale este un factor determinant în apariția metaplaziei gastrice în teritoriul duodenal; această modificare histologică este obligatorie pentru apariția unui ulcer duodenal. Factorii care cresc încărcătura acidă duodenală: hipersecreția gastrică acidă, accelerarea golirii gastrice și/sau încetinirea golirii duodenale, caracterizează cea mai mare parte dintre ulcerosii duodenali (54,55).

Chiar dacă numai 30-40% dintre ulcerosi sunt hipersecretori după tabelele de normalitate, majoritatea prezintă un volum al secreției, care traversează pilorul, semnificativ mai mare față de martori (55). Această caracteristică este redemonstrată mai recent într-un studiu scandinav care dovedește, în plus, sub rezerva numărului mic de pacienți, că încărcătura acidă duodenală crescută la ulcerosi este reversibilă după eradicarea *H. pylori* (56).

Secreția de pepsină

Ca și acidul clorhidric, pepsina poate produce leziuni mucoase sau accentua efectele nocive ale acidului. Activitatea peptică este intim legată de pH-ul intragastric, de care depinde transformarea pepsinogenului în pepsină (protează activă). Secreția de pepsină activă este singurul parametru dovedit, care variază în funcție de activitatea bolii ulceroase (57). Debitul secreției de pepsină este crescut la ulcerosii în activitate și normal în perioadele de remisiune ale bolii. În ulcerul duodenal, activitatea mucolitică a pepsinei la pH 4 este de șase ori mai mare față de normali. Această anomalie este legată și de prezența unei mai mari cantități de pepsină de tip 1, dependentă la rândul ei de o mai mare cantitate de pepsinogen de tip 1. Când hiperpepsinogenemia de tip 1 depășește 130 mg/l, riscul relativ de UD este de 3 ori mai mare. Creșterea pepsinogenului II și diminuarea raportului PG I/PG II în ser sunt considerate ca factori de risc pentru ulcerul gastric.

Modificările concentrațiilor celor două tipuri de pepsinogen reflectă distribuția și extensia gastritei cu *H. pylori* în mucoasa antrală sau oxintică. Eradicarea bacteriei scade concentrația de pepsinogen I și II de manieră stabilă la 2, 6 și 12 luni în caz de ulcer duodenal și respectiv ulcer gastric (58). Totuși, activitatea pepsinei în ulcerul duodenal nu pare legată de statusul *H. pylori* (59).

Radicalii liberi ai oxigenului

Reputați pentru rolul lor în agresiunea tisulară, în sindromul ischemie-reperfuzie, radicalii liberi antrenează peroxidarea lipidelor, proces implicat în moartea celulară. Leucocitele și macrofagele tisulare pot genera radicali liberi în perioadele de inflamație acută asociate bolii ulceroase. Fenomenele inflamatoare provocate de *H. pylori* cresc cantitatea de radicali liberi. Această creștere este reversibilă după eradicare (60).

Rolul monoxidului de azot (NO)

Celulele mucoasei gastrice produc NO. Cunoscut din anii 1980, sistemul NO endogen este un mediator al tonusului vascular, un neurotransmițător și probabil un factor de modulare a secreției gastrice acide (61). NO este implicat, de asemenea, în mecanismul de gastroprotecție împreună cu prostaglandinele, radicalii sulfhidril, factorii de creștere și sistemele de protecție antioxidantă. Vindecarea unui ulcer este un mecanism complex, în care modularea fluxului sangvin de către NO joacă un rol fiziologic. Totuși, cantități excesive de NO pot avea efecte citotoxice mai ales în asociere cu radicalii liberi de oxigen, printr-un mecanism încă incomplet elucidat (62). Dacă NO fiziologic este produs în mucoasa gastrică cu ajutorul NO-sintetazei constitutive, NO nociv este produs în celulele inflamatorii prin intermediul NO-sintetazei inductibile. Activitatea acestei enzime este de două ori mai importantă la ulcerosii *H. pylori* pozitivi față de normalii *H. pylori* pozitivi, fapt ce poate implica un nivel citotoxic de NO în ulcerogeneză (63).

Mucusul gastric și duodenal

Gelul de mucus aderent care acoperă epiteliul de suprafață gastric și duodenal este capabil, în condiții normale, de o reducere a difuziunii ionilor H^+ cu un factor de 10. La ulcerosul duodenal, importanta activitate mucolitică, prin intermediul pepsinei, la pH-ul sub 4, este un element de modificare a mucusului duodenal. Concentrația acidului sialic, în sucul gastric, poate reflecta degradarea glicoproteinelor din mucus. La ulcerosii duodenali, în condiții bazale, acidul sialic este secretat în cantitate semnificativ mai mare față de normali. Această secreție excesivă este suprimată de

vagotomie și ca urmare a prizei de antiacide. Degradarea mucusului este corelată cu debitul de pepsină și cu activitatea ulcerului (64). O alterare a stratului de mucus aderent este, de asemenea, o consecință a infecției cu *H. pylori*. Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* au arătat că fosfolipaza bacteriană poate afecta calitatea mucinelor gastrice, distruge surfactantul fosfolipidic și alterează hidrofobicitatea mucoasei gastrice (65).

Secreția de bicarbonat

Secreția de bicarbonat, bazală și ca răspuns la stimularea acidă sau cu prostaglandine, este diminuată în ulcerul duodenal, fie el activ sau cicatrizat, la nivelul duodenului proximal, dar nu și al celui distal. Unii dintre factorii care favorizează recidiva ulceroasă (fumat, AINS) inhibă de asemenea secreția de bicarbonat (66). Chiar dacă secreția de bicarbonat la normali nu este diferită în funcție de statusul *H. pylori,* eradicarea bacteriei la ulcerosii duodenali pare să crească secreția de bicarbonat bazală și stimulată cu acid (67).

Repararea mucoasei gastroduodenale

Celulele epiteliale constituie o barieră fizică care se opune pasajului macromoleculelor și ionilor. Această barieră, alcătuind un strat continuu de permeabilitate selectivă, este constituită din membranele apicale și bazolaterale, ca și de joncțiunile intercelulare strânse. Modificarea acestor joncțiuni este un eveniment important în apariția leziunilor epiteliale induse de alcool și aspirină.

Reducerea numărului de joncțiuni strânse pare, de asemenea, o caracteristică a gastritei cu *H. pylori.*

Procesul de reparare este guvernat de mecanisme endocrine, neuronale, paracrine și de factori trofici (de creștere): factorul epidermal de creștere *(epidermal growth factor* – EGF), factorul de transformare a creșterii *(transforming growth factor* – TGF și TGF1), factorul de creștere insulin-like *(insulin-like growth factor I* – IGF I), factorul hepatocitar de creștere *(hepatocyte growth factor* – HGF), trefoil peptidele, pS2, gastrina și bombesina. Producția de factori de creștere este un fenomen local, inițiat la nivelul ulcerului și, din acest motiv, dificil de studiat.

Factori variați pot împiedica replicarea în zona proliferativă celulară, dar în special AINS, reducerea debitului sangvin, alcoolul și hipersecreția clohidropeptică. Viteza procesului de cicatrizare a ulcerului depinde și de viteza procesului de angiogeneză. Acesta este stimulat de factorii de creștere (fibroblastic și vasculari epiteliali). Administrarea exogenă a acestor factori accelerează vindecarea (68). Dimpotrivă, hipersecreția acidă este un inhibitor puternic al angiogenezei și, în consecință, al cicatrizării. Persistența unui ulcer este caracterizată printr-o întârziere a angiogenezei în țesutul de granulație (57).

Prostaglandinele naturale, metaboliți de acid arahidonic, inhibă secreția gastrică acidă, stimulează secreția de mucus și bicarbonat și cresc debitul sangvin în mucoasa gastrică, contribuind prin aceste mecanisme la grăbirea vindecării. *H. pylori* și inflamația pe care el o declanșează sunt responsabile de o creștere a prostaglandinei E_2, ceea ce ar fi benefic pentru cicatrizarea unui ulcer, dar în același timp asistăm la o creștere a leucotrienelor (LTC4), responsabile la rândul lor de creșterea permeabilității vasculare și reducerea perfuziei tisulare.

Ulcerogeneza duodenală (rolul metaplaziei gastrice)

Metaplazia gastrică (MG) în bulbul duodenal este definită prin prezența în epiteliul duodenal a celulelor mucosecretoare (PAS pozitive) similare celulelor care constituie epiteliul mucos superficial gastric. Fiind o leziune parcelară, prevalența MG este diferit raportată și crește odată cu numărul de biopsii practicate la nivelul bulbului duodenal. Prevalența MG a fost evaluată între 20 și 40% la normali (42,69). Ea este mult mai frecventă la ulcerosii duodenali: raportată între 70 și 91% în studii care au examinat cel puțin două biopsii duodenale, în microscopie optică (70,71) și atingând 100%, dacă este evaluată în 6-10 biopsii bulbare (72).

MG apare ca răspuns la cantitățile importante de acid care invadează duodenul și dispare după inhibiția constantă și prelungită a secreției acide sau chiar prin remisiunea spontană și de lungă durată a ulcerului, dar nu prin eradicarea *H. pylori* (69,71, 73,74,75,76). Insulele de MG sunt zone vulnerabile în mucoasa duodenală, unde mucinele sunt modificate (77,78). Celulele de tip gastric, constituind MG în bulb, secretă pepsinogen II, iar MG este singura zonă din duoden care poate fi contaminată cu *H. pylori* (bacteria nu poate coloniza decât epiteliul de tip gastric, fie el în stomac sau ectopic), rezultând o inflamație care depășește zonele de MG și leziuni de duodenită activă. Procentul de colonizare a MG de către *H. pylori* este raportat de majoritatea autorilor între 30 și 50% în ulcerul duodenal (39,71). În experiența noastră, *H. pylori* (căutat prin histologie și imunohistochimie) în bulbul duodenal în biopsii multiple la ulcerosii duodenali nu a fost găsit decât în 33% dintre cazuri. Prezența *H. pylori* la nivelul bulbului duodenal în zonele de MG nu pare un factor determinant în evolutivitatea ulcerului duodenal, în măsura în care același procent de contaminare a fost raportat în ulcerul duodenal activ și cicatrizat (79). Câteva ipoteze pot fi avansate pentru a explica colonizarea preferențială a MG cu *H. pylori:* natura susei de *H. pylori* (susele cag A pozitive sunt semnificativ mai frecvente în bulbul duodenal (80); extinderea MG în mucoasa duodenală trebuie să depășească un anumit prag situat între 30-40%, pentru a permite colonizarea, fără ca această extindere să fie un factor determinant; rolul secreției biliare, care este capabilă să inhibe dezvoltarea *H. pylori* în bulbul duodenal și, în special, sărurile biliare conjugate cu glicină. La această ultimă ipoteză se adaugă faptul că hipersecreția acidă precipită sărurile biliare și facilitează astfel creșterea bacteriană. Este interesant de constatat că rata de colonizare cu *H. pylori,* de 33%, este similară cu procentul de ulcerosi hipersecretori (depășind limita superioară a tabelelor de normalitate), la care încărcătura acidă duodenală este foarte importantă, permițând inhibiția sărurilor biliare și dezvoltarea bacteriei în zonele de MG.

MG devine deci mai degrabă o țintă a agresiunii clorhidropeptice, decât o zonă de protecție, cum s-a presupus inițal. MG persistă după cicatrizarea ulcerului duodenal, apărut și cicatrizat într-o astfel de zonă. Nu s-a identificat nici o relație între gastrita cu *H. pylori* și prevalența MG, ci uneori chiar o relație inversă (71,81). MG nu dispare după eradicarea *H. pylori* (74,76,81,82).

MG este un fenomen constant în ulcerul duodenal și independent de alți factori de risc (*H. pylori,* AINS, fumat), mărturie a rolului determinant al secreției acide în apariția acestei anomalii premorbide, indispensabile în apariția unui ulcer duodenal. Cunoscutul dicton lansat de Schwartz la începutul secolului XX, valabil și astăzi: „dacă nu există acid, nu există ulcer" ar putea deveni „dacă nu există metaplazie, nu există ulcer" (72).

Conform ipotezei patogenice simplificatoare și larg acceptată astăzi, supranumită a *„acoperișului găurit"*, MG este colonizată de *H. pylori* provenind din stomac, ceea ce provoacă leziuni inflamatorii în zonele de MG colonizate; această inflamație depășește zonele de metaplazie, producând o duodenită activă care, la rândul ei, este condiția favorizantă pentru apariția ulcerului duodenal (fig. 6). Câteva comentarii trebuie adăugate acestei teorii, valabile poate numai pentru anumite cazuri. Dacă MG este un fenomen constant în ulcerul duodenal activ, colonizarea ei cu *H. pylori* nu este obligatorie pentru a provoca ulcer duodenal. Duodenita activă este întâlnită și în zonele cu MG necontaminate cu *H. pylori* la ulcerosii duodenali *H. pylori* pozitivi și la cea mai mare parte din ulcerosii duodenali *H. pylori* negativi (accentuăm că statusul de *H. pylori* pozitiv sau negativ este dat de contaminarea sau absența contaminării stomacului).

Omniprezența MG, leziune indusă de acid și reversibilă, în ulcerul duodenal este un argument pentru a menține, în era *H. pylori*, acidul ca *primum movens* în ulcerogeneza duodenală.

Conceptul „MG – zonă vulnerabilă", precedând obligatoriu apariția ulcerului, răspunde la o dilemă veche, aceea a localizării leziunii ulceroase, în opoziție cu logica acceptării dezechilibrului agresiune-apărare care ar trebui mai degrabă să determine leziuni difuze. Ulcerul duodenal se localizează în insulele de MG, parcelar și preferențial răspândite în mucoasa duodenală. Ordinea de frecvență a localizării ulcerului pe fețele și curburile bulbului duodenal corespunde cu ordinea de frecvență a localizării MG în aceleași teritorii (83).

Existența unei gastrite cu *H. pylori* fără MG în bulbul duodenal nu pare să poată produce un ulcer duodenal. Atribuția unei responsabilități exclusive a *H. pylori* în ulcerogeneza duodenală este un concept unificator, dar simplificator. Într-un studiu care a comparat parametrii fiziopatologici ai ulcerosilor duodenali *H. pylori* pozitivi și *H. pylori* negativi, aceleași anomalii au fost întâlnite în cele două grupuri: hiperpepsinogenemie, hipergastrinemie postprandială, hipersecreție acidă bazală și stimulată (23). Sunt notate, de asemenea, în cele două grupuri tulburări de golire gastrică pentru lichide și solide și aceleași predispoziții genetice (grupele sangvine ABO). Nici masa de celule parietale, nici secreția acidă maximală nu diferă în cele două grupuri într-un alt studiu (53).

Toate aceste anomalii converg spre o creștere a încărcăturii acide duodenale, care duce la apariția de zone de MG și a ulcerului duodenal, localizat în aceste zone, chiar fără intervenția *H. pylori* care, atunci când este prezent, poate accentua condițiile de ulcerogeneză prin leziunile inflamatorii pe care le declanșează (fig. 4).

Ulcerogeneza gastrică

Faptul că ulcerul gastric este o leziune localizată rămâne fără explicație valabilă.

Factorii patogenetici majori sunt infecția cu *H. pylori* și consumul de AINS. După localizarea topografică și mecanismele patogenetice prezumate, Johnson a identificat trei tipuri de ulcer gastric.

Tipul I este reprezentat de ulcerele localizate în porțiunea verticală a micii curburi, în patogeneza cărora se implică infecția cu *H. pylori,* refluxul duodenogastric și consumul de AINS. Cu cât ulcerul este mai înalt, cu atât extensia procesului de gastrită este mai mare și cuprinde o porțiune mai extinsă din aria acidosecretantă. Gastrita este condiționată fie de infecția cu *H. pylori*, fie de refluxul alcalin duodeno-gastric (anomalii ale motilității gastrice, disfuncție pilorică) prin acțiunea nocivă a refluatului: acizi biliari, lizolecitină, peptidaze pancreatice, asupra mucoasei gastrice (84,85). Secreția gastrică acidă este normală sau scăzută.

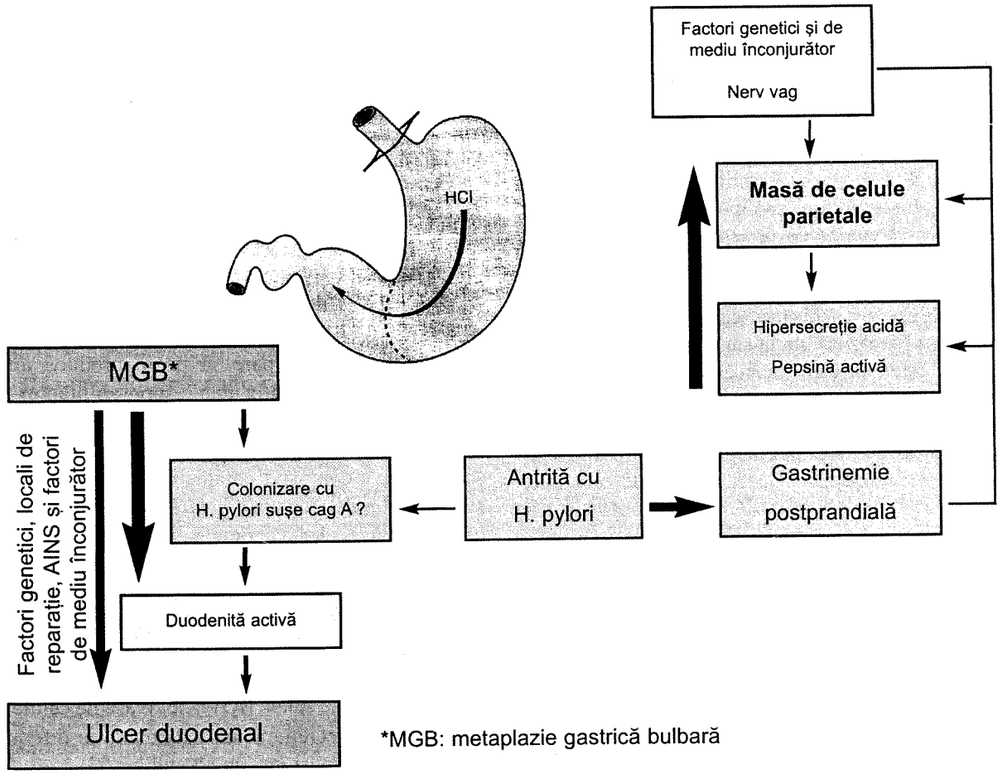


Fig. 4. Schema fiziopatologică modernă a ulcerului duodenal:
prima etapă este hipersecreţia gastrică acidă, indusă de factori genetici, de mediu, nervoşi, dar şi de hipergastrinemia postprandială legată de gastrita cu *H. pylor;* a doua etapă este apariţia în mucoasa bulbară a metaplaziei gastrice (MG) – această leziune este obligatorie pentru apariţia unui ulcer duodenal; colonizarea MG cu *H. pylori* este posibilă, dar nu obligatorie, dovadă că în ulcerele *H. pylori* negative asistăm la aceeaşi suită de evenimente: MG – duodenită activă – ulcer duodenal sau chiar MG-ulcer duodenal.

Tipul II este reprezentat de asocierea ulcer gastric în porţiunea verticală a micii curburi cu ulcer duodenal bulbar.

Tipul III este ulcerul gastric prepiloric.

Patogeneza tipurilor II şi III este identică cu a ulcerelor duodenale.

La acestea, Csendes adaugă tipul IV, ulcer juxtacardial, pe mica curbură şi tipul V, situat pe marea curbură, în apropierea unirii porţiunii verticale cu cea orizontală.

Rămâne actuală ipoteza localizării la interfaţa dintre zona acido-secretoare fundică şi zona antrală. Variaţiile de poziţie ale ulcerului de-a lungul micii curburi sunt în funcţie de localizarea acestei frontiere, care poate varia între 2 şi 16 cm de pilor. Această frontieră este o barieră chimică – pasaj între zona acidă şi alcalină a stomacului – dar în acelaşi timp o frontieră musculară – încrucişarea între fibrele musculare longitudinale şi fibrele musculare circulare în peretele gastric, ceea ce creează zone de grosime şi putere de contracţie inegale şi o redistribuţie a circulaţiei sangvine locale. A fost dovedit că la ulceroşii gastrici progresia gastritei antrale în teritoriul glandelor oxintice din corpul gastric este de 10 ori mai rapidă decât la normali (86). Un deficit local de apărare şi/sau cicatrizare al mucoasei gastrice trebuie luat, de asemenea, în consideraţie în ulcerul gastric. La acest deficit pot contribui o scădere a factorilor de creştere, o tulburare a angiogenezei şi/sau un factor vascular.

Ulcere produse de antiinflamatoare nesteroidiene

În funcţie de aria geografică şi de consumul de AINS, ulcerele legate de ingestia de aspirină sau AINS, asociate sau nu cu infecţia *H. pylori,* pot reprezenta 20-25% din totalul ulcerelor.

Mecanisme patogenetice

Capacitatea mucoasei gastrice de a rezista agresiunii clorhidropeptice stă la originea conceptului de barieră mucoasă. Mecanismele protectoare care constituie această barieră (mucusul, secreţia de bicarbonat şi integritatea morfofuncţională a microcirculaţiei), ca şi cele ale procesului de reparaţie depind de producţia de prostaglandine (PG) şi în special PGE.

Sinteza de prostaglandine este guvernată de ciclooxigenaze, care transformă acidul arahidonic eliberat de membranele fosfolipidice, prin intermediul fospolipazei, într-o varietate de prostaglandine. Ciclooxigenazele sunt de două tipuri. Ciclooxigenaza de tip 1 (COX1) constitutivă, fiziologică, guvernează sinteza prostaglandinelor implicate în menţinerea protecţiei mucoasei gastrice şi a fluxului sangvin renal. Ciclooxigenaza de tip 2 (COX 2) este o enzimă inductibilă de către stimuli incriminaţi în procesul inflamator şi este răspunzătoare de sinteza prostaglandinelor modulatoare ale procesului inflamator acut (fig. 5).

Efectul gastrotoxic al antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) şi al aspirinei este atribuit în special efectului lor inhibitor neselectiv asupra ambelor tipuri de COX şi, în consecinţă, asupra sintezei de prostaglandine implicate în inflamaţie – efect terapeutic – dar în acelaşi timp asupra sintezei de prostaglandine implicate în menţinerea barierei mucoasei gastroduodenale – efect advers.

Din cauza inhibării sintezei de prostaglandină, cu devierea căii de sinteză spre calea lipooxigenazică, cu producerea de leucotriene (în principal leucotrienă B4, care acţionează ca un factor chemotactic pentru neutrofile), se produce deteriorarea mecanismelor de apărare la toate nivelurile: preepitelial (modificarea barierei de mucus şi scăderea secreţiei de bicarbonat), epitelial (efectul trofic al prostaglandinelor asupra epiteliului, care este anulat, şi efectul direct de inhibiţie a proliferării epiteliale exercitat de AINS), şi postepitelial (ischemie microvasculară, prin aderenţa neutrofilelor la endoteliul vascular şi reducerea debitului mucos) (87).

În afara efectului sistemic, independent de calea de administrare, unele AINS au în plus proprietăţi de agent iritant de contact. Este cazul acizilor slabi – aspirina şi derivaţii ei – care la pH scăzut sunt liposolubili şi difuzează în membranele celulare. Distrugerea epiteliului este secundară acumulării aspirinei în citoplasmă datorită unui efect electrochimic (*capcană de ioni)* (88).

Apariţia leziunilor superficiale nu este atribuită numai efectului iritant local, pentru că leziuni asemănătoare pot apărea şi prin administrarea parenterală de antiinflamatoare.

Cinetica apariţiei leziunilor ulcerative este diferită de cea a ulcerelor veritabile. Aceste leziuni survin precoce după priza de AINS şi au tendinţa de a se estompa, în ciuda continuării tratamentului şi deci a inhibiţiei sintezei prostaglandinelor. Acest fenomen de adaptare rămâne în mare parte neexplicat. Restaurarea barierei mucoase după leziunile iniţiale este legată de creşterea proliferării celulare, în care factorii de creştere au un rol major. Infecţia cu *H. pylori,* prin producerea de prostaglandine, ar putea creşte rezistenţa mucoasei la AINS, dar diminuează capacitatea de adaptare a mucoasei. Unii autori sugerează că un defect de adaptare ar fi cauza survenirii ulterioare a leziunilor ulcerative semnificative, pentru că inhibiţia sintezei prostaglandinelor este observată la toţi pacienţii sub AINS, în timp ce ulcerele doar la o mică parte.

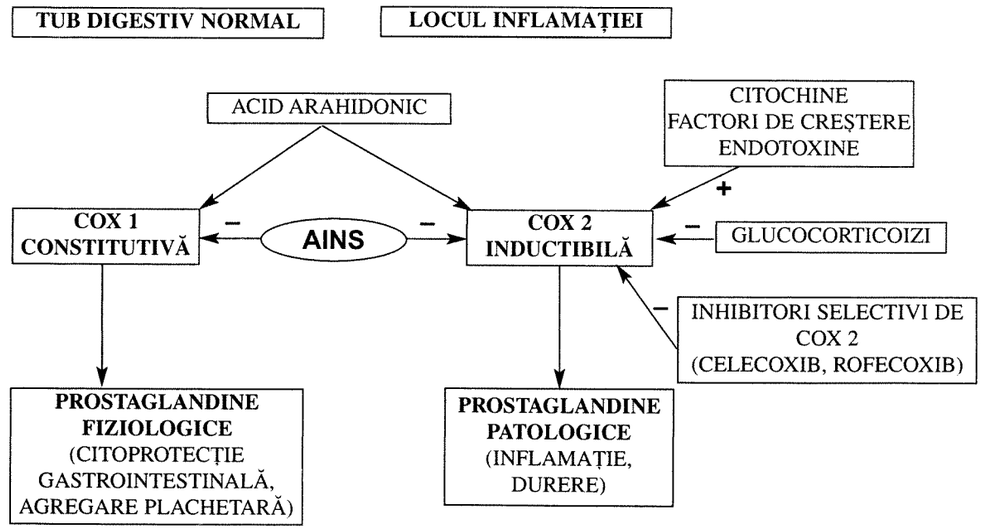


Fig. 5. Funcţia şi factorii modulatori ai celor două tipuri de ciclooxigenază în mucoasa digestivă şi la locul inflamaţiei.

Relația AINS cu H. pylori

Numeroasele studii privind efectul agravant ulcerigen între AINS și *H. pylori* au rămas neconsensuale. În mod cert este vorba despre doi factori de risc independenți în ulcerogeneză.

Din punct de vedere patogenic, AINS și *H. pylori* au probabil un efect aditiv în inducerea leziunilor mucoasei. Chiar dacă AINS scad sinteza de prostaglandine, în timp ce gastrita cu *H. pylori* tinde să o crească (efect iluzoriu protector pentru că este vorba despre o creștere a prostaglandinelor inflamatorii sub dependența COX 2 și nu de prostaglandinele protectoare sub dependența COX 1 constitutivă), inhibiția neselectivă a COX prin AINS duce la scăderea prostaglandinelor gastroprotectoare, favorizează calea metabolică a sintezei de leucotriene (LT) din acidul arahidonic (în special LTB4 cu efect chemotactic și de eliberare a enzimelor lizozomale) cu efecte nocive adăugate la LTC4, rezultată din procesul inflamator produs de *H. pylori* (creșterea permeabilității vasculare și reducerea perfuziei celulare).

Deși unii autori sugerează că gastrita cu *H. pylori* are un efect predictiv pentru apariția ulcerelor sub tratament cu AINS, studii recente au arătat că eradicarea *H. pylori* nu este capabilă să prevină apariția nici a ulcerelor, nici a complicațiilor sub tratamentul cu AINS.

Duodenita activă este întâlnită la toți ulceroșii duodenali *H. pylori* pozitivi consumatori sau nu de aspirină și numai la 50% dintre ulcerele duodenale *H. pylori* negative la consumatorii de aspirină. Trebuie remarcat, de asemenea, că toate ulcerele duodenale la consumatorii de aspirină se dezvoltă în zone de metaplazie gastrică în bulbul duodenal și că extensia acestei metaplazii care permite dezvoltarea ulcerului este de două ori mai mare la nivelul bulbului duodenal în cazul ulcerelor duodenale *H. pylori* negative la consumatorii de aspirină (un singur factor de risc) față de ulcerele duodenale apărute la *H. pylori* pozitivi și consumatori în același timp de aspirină (doi factori de risc).

Aceste studii confirmă că AINS sunt factori de risc independenți în ulcerogeneza gastrică și duodenală și că ulcerele sub AINS se pot dezvolta în afara unui context de gastrită sau duodenită preexistentă.

Adiția celor doi factori de risc *(H. pylori* și AINS) poate facilita apariția unui ulcer, așa cum s-a demonstrat, prin asociația hipersecreție acidă-AINS prin argumente indirecte: pe de o parte, ulcerul sub AINS nu apare în cazul aclohidriei, iar pe de altă parte, un tratament cu IPP (inhibiție acidă puternică și prelungită) este mult mai eficace în prevenirea ulcerelor sub AINS decât dozele uzuale de ranitidină (și chiar decât eradicarea *H. pylori).*

Este, de asemenea, logic să se efectueze eradicarea infecției cu *H. pylori* la pacienții cu antecedente de boală ulceroasă. Prin prisma acestor constatări se impune eradicarea cu *H. pylori* la bolnavii cu antecedente recunoscute de ulcer înainte de începerea tratamentului cu AINS.

Particularități clinice și endoscopice

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt o cauză importantă de simptome și complicații digestive. Se estimează că 10-20% dintre pacienții sub tratament cu AINS au simptome dispeptice. Aceste simptome nu corespund obligatoriu unor leziuni endoscopice, 50% dintre pacienții cu simptome având un examen endoscopic normal. Complicațiile gastrointestinale (hemoragie în majoritatea cazurilor, dar și perforații) apar la 13% dintre pacienții sub tratament. Mortalitatea datorată hemoragiilor digestive legate de AINS la pacienții spitalizați este estimată la 5-10%.

Simptomele dispeptice sunt un slab indicator de apariție a complicațiilor. Într-adevăr, 80-100% dintre pacienții prezentând o complicație nu s-au plâns niciodată de simptome.

Studii endoscopice sistematice au arătat că 60% dintre pacienții sub AINS prezintă diverse leziuni care, în majoritatea cazurilor, sunt asimptomatice. Leziunile sunt în general superficiale, de tip eroziune sau hemoragie subepitelială, ceea ce desemnăm cel mai adesea sub numele de gastropatie datorată prizei de AINS. Veritabile ulcere, în termeni morfologici, descrise ca leziuni de peste 5 mm în diametru, a căror profunzime atinge cel puțin submucoasa, sunt descrise în 10-20% dintre cazuri. Localizarea gastrică sau duodenală a ulcerelor este de frecvență egală. O parte din aceste ulcere sunt acute și diferite de ulcerele din boala ulceroasă, cum este descrisă în capitolul precedent. Pe de altă parte, și cel mai adesea, consumul de AINS poate releva o complicație sau simptome dureroase datorate unui ulcer adevărat cronic asimptomatic, deci necunoscut până în acel moment.

Din punct de vedere cronologic, leziunile superficiale survin aproape constant în câteva ore după priza de AINS și/sau aspirină. Aceste leziuni se estompează cu timpul în majoritatea cazurilor, în ciuda continuării tratamentului (fenomenul de adaptare). Evoluția acestor leziuni superficiale către ulcere adevărate reprezintă un defect al procesului de adaptare.

Câțiva factori de risc și prognostici bine stabiliți în apariția complicațiilor au fost identificați la pacienții consumatori de AINS: vârsta avansată (creștere liniară a riscului), antecedentele de ulcer, coadministrarea de corticoizi, doze crescute de AINS sau utilizarea mai multor antiinflamatoare, coadministrarea de anticoagulante, prezența unor boli sistemice grave.

Alți factori de risc definiți ca potențiali sunt: infecția cu *H. pylori,* fumatul, alcoolul.

Ulcerele H. pylori negative

Ulcerele *H. pylori* cu adevărat negative ar reprezenta în statistici mari 10% din totalul ulcerelor, dar, paralel cu diminuarea naturală a infecției cu *H. pylori,* ponderea lor atinge până la 50%, în condițiile eliminării uzului de AINS. Factorii patogenetici implicați în ulcerogeneză sunt, foarte probabil, factorii genetici (creșterea masei celulare parietale, creșterea secreției gastrice acide bazale, hipersecreție acidă nocturnă, hiperpepsinogenemia I, anomalii ale evacuării gastrice), unii factori ecologici (fumat, factori de stres), care determină amorsarea mecanismelor fiziopatologice, fără intervenția *H. pylori.*

Ulcerele din sindromul Zollinger-Ellison

Ulcerele din gastrinoamele sporadice sau în cadrul unei neoplazii endocrine multiple (MEN I) nu reprezintă mai mult de 0,5% din totalul ulcerelor. Se datoresc unei hipersecreții de gastrină de origine tumorală, care antrenează o hipersecreție acidă, care este la originea ulcerului și, eventual, a unei diarei volumice (cap. *Tumorile endocrine ale pancreasului).*

O treime din aceste ulcere se asociază, de asemenea, cu *H. pylori,* dar eradicarea bacteriei nu contribuie la vindecare sau la prevenirea recidivei.

Ulcere duodenale „hipersecretorii"

Reprezintă aproximativ 6% dintre ulcerele duodenale. În cazul în care sunt *H. pylori* pozitive, ele recidivează după eradicare. Caracteristica fiziopatologică fundamentală este hipersecreția acidă, asemănătoare celei din sindromul Zollinger-Ellison.

Ulcerele de stres

În producerea ulcerului de stres se prezumează intervenția:

- hipersecreției gastrice acide;
- hipotensiunii arteriale sistemice;
- coagulopatiei din sindromul de stres;
- defectelor barierei mucoasei gastrice, produse, în principal, prin ischemie.

Ulcerele induse prin chimioterapie și radioterapie

S-a constatat că pacienții aflați sub perfuzii de 5-fluorouracil în artera hepatică pot dezvolta un ulcer, fără ca fenomenul să aibă o explicație valabilă. Duodenul proximal pare foarte sensibil la modificările induse de iradiere. Ulcerele descrise la pacienții cu radioterapie sunt rezistente la anti-H_2.

Ulcerele din obstrucțiile duodenale

Obstrucțiile duodenale, prin anomalii variate (membrane duodenale, stenoze hipertrofice de pilor, venă portă preduodenală) sau prin pancreas inelar, pot fi asociate unui ulcer. Explicația ar trebui căutată în tulburările de golire gastrică și în contactul prelungit al acidului cu mucoasa gastroduodenală.

Ulcere la toxicomanii utilizând cocaină

Au fost descrise ulcere perforate la acești toxicomani, legate probabil de vasoconstricția produsă de cocaină.

Ulcere și virusul herpex simplex de tip I

Etiologia virală a unor ulcere a fost fondată pe observația că anumiți ulceroși duodenali au un titru crescut de anticorpi antivirus herpetic de tip I. Prin mijloacele biologiei moleculare, acizii nucleici și proteinele specifice virusului herpetic au fost găsite în mucoasa adiacentă a unor ulcere. Majoritatea pacienților prezentând incluziuni virale în marginile ulcerului erau *H. pylori* negativi (90).

Diagnosticul bolii ulceroase

Diagnostic clinic

Sindromul ulceros

În afara complicațiilor, simptomatologia ulcerului evolutiv se rezumă la epigastralgii. Acestea sunt localizate cel mai adesea în epigastru, fără iradiere, apar la 2-4 ore după masă și sunt calmate de ingestia de alimente în ulcerul duodenal și piloric sau agravate de ingestia de alimente în ulcerul gastric. Durerea nocturnă și ameliorarea prin ingestia de antiacide sau antisecretoare este foarte evocatoare. Acest tip de durere corespunde unei boli ulceroase evolutive cu o mare specificitate (96%), dar cu o mică sensibilitate (sub 50%). Între boala ulceroasă și dispepsia funcțională există o importantă intersectare de semne clinice (durerea și caracterele ei, ca și manifestările clinice de însoțire: greață, vărsături etc.).

Durerea ulceroasă rezultă din interacțiunea mai multor elemente: secreția acidă, starea histologică a mucoasei, tulburările de motilitate gastroduodenală, funcționalitatea receptorilor, mediatorilor și antagoniștilor durerii (endorfine, prostaglandine), pragul de percepție a durerii și, în sfârșit, dar nu pe ultimul plan, starea psihică a pacientului.

Simptomele clinice, ca și caracteristicile demografice și endoscopice într-o cohortă de ulceroși duodenali, sunt redate în tabelul IV (89).

Ulcerul gastroduodenal asimptomatic (indolor)

Endoscopiile sistematice au arătat că ulcerul evoluează cu o alternanță de acutizări lezionale care pot fi simptomatice sau asimptomatice. Ulcerul asimptomatic a fost recunoscut de multă vreme atât de anatomopatologi, care descopereau la necropsii până la 30% ulcere fără simptome, deci necunoscute în timpul vieții unui bolnav, cât și de chirurgi, puși în situația să opereze o complicație ulceroasă la pacienți fără antecedente de durere abdominală. Generalizarea endoscopiei digestive a

fost urmată de descoperirea ulcerelor asimptomatice în numeroase circumstanțe: endoscopie practicată pentru simptome de reflux gastroesofagian, investigarea unei anemii prin hemoragii oculte, controale preoperatorii, studii de masă sau controale, repetate în cadrul unui protocol de urmărire a ulcerului sub tratament de întreținere. Dintre ulcerele complicate de perforație, 33% nu au avut manifestări dureroase în antecedente. Același fenomen este valabil pentru 18-50% dintre ulcerele care se descoperă cu ocazia unei hemoragii. Peste 50% dintre ulcerele la consumatorii de AINS sau aspirină și dintre ulcerele la coronarieni sunt nedureroase. Studii endoscopice sistematice asupra unui eșantion de populație sănătoasă, fără antecedente ulceroase și fără consum de medicamente, relevă 2-12% ulcere indolore în populația generală (91,92). Ulcerele indolore sunt mai frecvente la persoanele de peste 65 de ani (35%), în comparație cu cele sub vârsta de 40 de ani (8%) (93).

Recidivele unui ulcer deja cunoscut pot fi, de asemenea, într-un procentaj variabil, asimptomatice. După o cicatrizare inițială cu antiacide sau cu placebo, 20% dintre recidivele gastrice sau duodenale sunt asimptomatice (94). După vagotomie supraselectivă, 50% dintre recidive sunt, de asemenea, asimptomatice (95). Sub tratament de întreținere cu anti-H_2, 50% dintre recidivele ulcerului duodenal și 25% dintre recidivele ulcerului gastric sunt asimptomatice; aceste recidive leziunale indolore, dezvoltate sub tratament de întreținere, nu se complică și se vindecă, dacă tratamentul este continuat fără creșterea dozei. Este interesant de constatat că un crater ulceros poate rămâne deschis mai multe luni, fără a da simptome sau complicații (96,97).

Tabelul IV

A. Analiza clinică, demografică și endoscopică a 642 de pacienți cu ulcer duodenal activ, incluși într-un studiu multicentric francez (Lartigue et al 1994) (85)

Vârstă:	**45 ± 13 ani**		
Sex:	**H/F = 2,7**		
Fumat:	**– nefumători 56%**		
	– fumători 44%	**< 10 țigări/zi: 36%**	
		> 10 țigări/zi: 64%	
vechimea ulcerului:	**primul episod: 32%**		
	recidivă:	**68% cu frecvența următoare:**	
			< 1/an 42%
			= 1/an 25%
			> 1/an 33%
Antecedente familiale: 34%			
Simptomatologie:	**tipică: – foame dureroasă**		**59%**
	– crampe		**77%**
	– ritmată de alimentație		**76%**
	– calmată de alimentație		**79%**
	atipică		**36%**
	arsuri		**49%**
	modificări de tranzit intestinal 14%		
Crater ulceros	**număr: 1 ulcer 86%; ≥ 2 ulcere: 14%**		
	formă: rotunjit 81%; liniar 9%; „salami" 10%		
	dimensiuni: 5-15 mm 89%; > 15 mm 11%		
Leziuni asociate: 48%	**– eroziuni gastrice:**		**25%**
	– eroziuni duodenale:		**28%**

B. Analiză personală a localizării ulcerelor în bulbul duodenal la 162 de bolnavi cu ulcer duodenal activ

Localizarea ulcerului duodenal:	**fața anterioară**	**43%**
	mica curbură bulbară	**32%**
	fața posterioară	**15%**
	marea curbură bulbară	**5%**
	ulcere *„kissing"*	**5%**
	postbulbar	**0,6%**

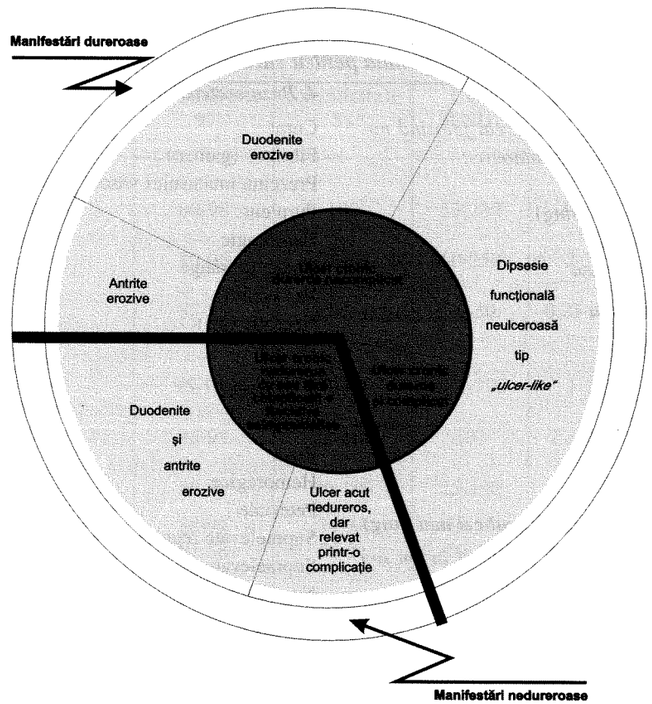


Fig. 6. Spectrul clinic lărgit al bolii ulceroase sgerând eterogenitatea acestei diateze (86).

Frecventa disociere între durere și leziune reflectă complexitatea factorilor implicați în percepția durerii și poate, de asemenea, heterogenitatea bolii ulceroase, care rămâne o diateză complexă, fapt care astăzi este evident și pentru susținătorii fervenți ai ipotezei exclusive a *H. pylori,* care proclamau vindecarea definitivă a ulcerului după eradicarea reușită a *H. pylori,* dar sunt obligați să constate că până la 60% dintre ulceroșii eradicați și „vindecați" lezional continuă să prezinte simptome. Fig. 6 prezintă spectrul lărgit al bolii ulceroase (ulcerul și afecțiunile înrudite) cu manifestările dureroase și indolore (91).

Diagnosticul endoscopic

Endoscopia este astăzi principalul mijloc de diagnostic în boala ulceroasă. Ea permite descrierea leziunii, localizării, formei și dimensiunilor ei (tabelul V) (98).

Endoscopia permite analiza leziunilor asociate și, în același timp, recoltarea biopsiilor pentru analiza histologică (tipul și extinderea gastritei) și pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori* (test rapid, histologie după colorația cu hematoxilină eozină sau Giemsa și, eventual, culturi cu antibiogramă). În cazul ulcerului gastric sunt necesare 6-10 biopsii de la nivelul craterului pentru depistarea displaziilor și pentru eliminarea unei leziuni maligne.

După localizarea lor la nivelul axului gastroduodenal, ulcerele prezintă particularități fiziopatologice, clinice și prognostice:

- ulcerul duodenal distal, dincolo de genunchiul superior duodenal, sugerează o hipersecreție acidă excesivă și obligă orientarea investigațiilor pentru excluderea unui sindrom Zollinger-Ellison;
- ulcerul duodenal localizat pe fața posterioară a bulbului duodenal (15% dintre ulcerele duodenale) predispune la hemoragii severe din cauza proximității cu artera gastroduodenală, necesitând adesea intervenția chirurgicală;
- ulcerul gastric juxtapiloric are aceleași caracteristici clinice și secretorii ca și ulcerul duodenal;
- ulcerul gastric proximal poate fi localizat în orice punct al stomacului vertical, cel mai frecvent pe mica curbură, la nivelul unghiului gastric; ulcere gigante proximale pot fi întâlnite la persoanele de vârstă avansată, mimând macroscopic un cancer gastric, dar au o evoluție benignă, răspunzând favorabil la un tratament antiulceros obișnuit;
- ulcerul cardial, la nivelul coletului sau al unei pungi de hernie hiatală, se relevă cel mai des prin hemoragie digestivă.

Tabelul V

Terminologia internațională pentru caracterizarea unui ulcer

1. Număr	***4. Baza craterului***
Indicați numărul real folosind nomenclatura următoare :	Curat
Unic	Fibrinos (galben)
Dublu *(kissing)*	Prezența mucusului vâscos
Multiple	Purulent
Numeroase	Hemoragic
2. Forma	Cheag de sânge
Rotund	Vas vizibil
Oval	Necrotic (gri)
Liniar	Escară
În *salami*	***5. Margini***
Serpinginos	Plane
Neregulat	Roșii
3. Dimensiuni (axul cel mai lung)	Hemoragice
Exprimate de preferință în cm sau după estimarea următoare:	Petețiale
Punctiform	Supraelevate regulate
Foarte mic	Supraelevate neregulate (nodulare)
Mic	Neprecise
Mijlociu	***6. Mucoasă înconjurătoare***
Mare	Normală
Foarte mare	Roșie și edematoasă
	Pliuri convergente
	Infiltrată

Diagnosticul radiologic

Își păstrează importanța pentru serviciile care nu au acces la examinarea endoscopică, preferându-se examenul în dublu contrast. Au valoare semnele „directe", nișa atât pentru ulcerul gastric, cât și pentru cel duodenal (cap. *Explorarea radiologică a stomacului și duodenului).*

Diagnosticul infecției cu *H. pylori*

Boala ulceroasă gastroduodenală pare asociată în peste 80% dintre cazuri cu infecția cu *H. pylori.* Odată cu declinul natural al infecției cu *H. pylori* în țările industrializate, ulcerele apărute în aceste țări la tinerii între 20 și 30 de ani sunt asociate în numai 50-70% dintre cazuri infecției cu *H. pylori.* Dată fiind această asociere încă frecventă, diagnosticarea endoscopică a unui ulcer impune cercetarea sistematică și simultană a *H. pylori* (99). Alegerea testului de diagnostic al infecției cu *H. pylori* (tabelul VI) (100) trebuie să țină cont nu doar de mijloacele existente, ci și de performanțele testului pre- și postterapeutic, și de circumstanțele care pot da rezultate fals negative în utilizarea testelor directe. În caz de dubiu diagnostic al metodelor directe (biopsii endoscopice pentru histologie, test rapid cu uree sau culturi), va fi indicat un test global (test respirator cu uree marcată, serologie) în special în circumstanțele capabile să mascheze prezența *H. pylori.*

În practică, sunt necesare 2-3 biopsii antrale pentru testul rapid și histologie. Dacă pacientul este sub tratament antisecretor, în special sub inhibitori de pompă de protoni (IPP), situație în care gastrita antrală cu *H. pylori* se poate extinde către corpul gastric, cu reducerea densității bacteriei la nivel antral, 2-3 biopsii fundice suplimentare vor crește sensibilitatea depistării. O mucoasă normală histologic (absența infiltratului inflamator de tip acut sau cronic) este un argument solid împotriva infecției cu *H. pylori* și legitimează oprirea investigațiilor. În afară de această eventualitate în fața negativității testelor invazive directe există mai multe posibilități: falsă negativitate la pacienții sub antibiotice, IPP, sucralfat sau examen practicat după o hemoragie ulceroasă recentă; adevărată negativitate la pacienții având o altă boală responsabilă de ulcerații digestive (sindrom Zollinger-Ellison – dar 30% dintre pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison sunt totuși *H. pylori* pozitivi), boală Crohn, patologie tumorală –, la consumatorii de AINS sau aspirină, la pacienții cu ulcer *H. pylori* negativ *ulcer idiopatic* care prezintă o hipersecreție gastrică acidă și, în sfârșit, în caz de

Tehnici de diagnostic al infecției cu H. pylori (95 modificat)

Metode	Sensibilitate %	Specificitate %	Cost (USD)	Timpul până la obținerea rezultatelor	Utilizare pentru validarea eradicării
Metode invazive (biopsie)					
Cultură	80-98	100	55-200	3-14 zile	+++
Histologie	80-96	98-99	60-250	2-7 zile	+++
Test rapid cu uree	88-95	95-100	10-50	0,25-24 ores	+++
Metode noninvazive					
13C – test respirator	95-100	94-100	185-290	1-2 zile	++++
14C – test respirator	96-99	88-100	100	2 ore-2 zile	++++
Serologie Elisa	80-98	90-100	25-100	0,5-1 ore	±
Test rapid sânge capilar (ser)	88-94	74-88	10-30	0,25-0,5 ore	-
Test rapid capilar (sânge)	67-88	75-91	10-30	0,25-0,5 ore	-
Test salivar	65-89	72-90	?	?	-
Test imunoenzimatic pentru detectarea antigenelor bacteriene în fecale	94	98	?	?	+++

recidivă ulceroasă după eradicare reușită a *H. pylori.*

Pentru urmărirea rezultatelor unui tratament de eradicare în ulcerul duodenal, endoscopia nu este recomandată dacă pacientul este asimptomatic; ar putea fi recomandat un test respirator dacă tehnica este disponibilă, la o lună după sfârșitul tratamentului, sau, mai recent, un test pentru depistarea antigenelor bacteriene în fecale (1). Serologia în scopul depistării IgG anti-*H. pylori* poate fi utilizată numai după 6 luni de la sfârșitul tratamentului, criteriul de eficacitate fiind scăderea titrului de anticorpi cu peste 50%, în comparație cu o serologie practicată obligatoriu înainte de tratament. Când această serologie pretratament nu este disponibilă, serologia posttratament nu are nici un sens.

Explorări funcționale

Explorarea funcției secretorii gastrice este restrânsă la ulcerele din sindromul Zollinger-Ellison, cu scop diagnostic sau pentru ajustarea tratamentului antisecretor. Ea poate avea, de asemenea, indicație în ulcerele refractare.

Determinarea gastrinemiei se indică în suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison, ulcere localizate la nivelul duodenului distal, pentru subiecții cu ulcer refractar, pentru pacienții cu recurențe după eradicarea *H. pylori* și cei cărora li se indică intervenția chirurgicală pentru un ulcer intratabil.

Diagnostic diferențial

Principalele probleme de diagnostic diferențial privesc *dispepsia ulceroasă fără ulcer (ulcer-like non-ulcer dyspepsia),* care are același tablou clinic și comportament secretor ca și ulcerul, dar cu absența leziunii morfologice.

Duodenita (congestivă, erozivă) are, de asemenea, un tablou clinic și funcțional similar bolii ulceroase, iar urmărirea în timp poate releva dezvoltarea unui ulcer duodenal.

Esofagita de reflux este greu de diferențiat prin manifestările clinice, diagnosticul fiind endoscopic.

Neoplasmele gastrice și pancreatice pot avea în comun cu ulcerul sindromul dureros. Cancerul gastric pune probleme particulare de diagnostic, inclusiv endoscopic, având în vedere posibilitatea reepitelizării craterului malign. Diagnosticul diferențial impune efectuarea examenelor morfologic, bioptic și supravegherea endoscopică, până la vindecarea endoscopică a leziunii.

Pot intra în discuție și *boli vasculare* (sindromul de ischemie mezenterică), *boala Crohn duodenală, pancreatita cronică, colecistopatiile, intestinul iritabil.*

Istoria naturală clasică

În perioadele de acutizare, craterul ulceros se poate cicatriza în mod spontan, la 4 săptămâni în 40-75% dintre cazuri, așa cum au dovedit-o studiile endoscopice. Sub tratament medical cu antiacide sau antisecretoare durerile dispar în câteva

zile, iar cicatrizarea craterului este obținută în 75% dintre cazuri la 4 săptămâni și în peste 90% dintre cazuri, la 6 săptămâni.

Recidivele ulceroase survin după cicatrizarea ulcerului în 60-85% dintre cazuri, în timp de un an. Factorii asociați recidivelor rapide sunt: vârsta tânără, sexul masculin, tabagismul. O treime din pacienții purtători de ulcer făceau complicații constând în hemoragie, perforație sau stenoză.

Observațiile lui Flin păreau să susțină faptul că, după 15 ani de evoluție, boala ulceroasă tinde să se stingă în mod spontan. Această observație nu a fost reconfirmată, dar, știind că un ulceros duodenal nu dezvoltă gastrită atrofică fundică, este logic să gândim că el păstrează o hiperaciditate toată viața, după cum a dovedit-o Baron în anii '80, ceea ce reprezintă un factor de recidivă. Dimpotrivă, odată cu avansarea în vârstă, recidivele simptomatice se pot reduce în favoarea recidivelor asimptomatice, ceea ce poate crea falsa impresie că boala s-a vindecat, dar pacientul nu este ferit de complicații, care sunt cu atât mai grave, cu cât survin fără simptome dureroase premonitorii.

Tratamentul medical al bolii ulceroase

Vasile Andreica

Posibilități terapeutice

Măsuri de ordin general

Alimentația fracționată (mese reduse cantitativ și frecvente) a fost recomandată prima dată în 1901 de Lenhartz. Astăzi se știe că nu există o ameliorare a ratei vindecării ulcerului, în condițiile unui regim alimentar restrictiv (101).

Bolnavii ulceroși beneficiază de un regim alimentar normal, cu respectarea intoleranțelor alimentare individuale. Mult timp, fibrele vegetale au fost eliminate din alimentația bolnavilor, dat fiind efectul „mecanic" asupra stomacului. Astăzi, ele sunt recomandate bolnavilor cu ulcer (102). Această atitudine se justifică prin următoarele mecanisme de acțiune: scad concentrația acidului clorhidric (postalimentar) și secreția de pepsină, fixează acizii biliari și lizolecitina în stomac.

Regimul alimentar trebuie să cuprindă toate principiile nutritive: proteine, hidrați de carbon și lipide, în proporție echilibrată.

Fumatul, alcoolul și antiinflamatoarele sunt interzise la ulceroși.

Discuții contradictorii mai există cu privire la condimente (boia, piper, muștar, ardei iute). Toate studiile recente nu aduc dovezi privind rolul ulcerogen al condimentelor. Se acceptă că „excesul" de piper este contraindicat la ulceroși, mai ales în faza activă a bolii.

Tratamentul medicamentos al ulcerului gastric și duodenal

Variabilitatea formelor clinice ale bolii ulceroase impune o individualizare a tratamentului, în funcție de: vârstă, tipul secretor, prezența HP, a antiinflamatoarelor nesteroidiene, bolilor asociate etc.

Prin descoperirea unor noi verigi patogenetice, proliferarea medicamentelor antiulceroase și o mai bună înțelegere a patogenezei bolii ulceroase, se poate face o selecție a medicamentelor, ce trebuie să îndeplinească următoarele deziderate: să asigure o rată înaltă a cicatrizării, să prevină recurența, să nu aibă efecte secundare, să fie accesibile, cu preț scăzut, iar tratamentul să se poată efectua în condiții de ambulator.

Medicamentele utilizate astăzi se adresează în principal celor doi factori patogenetici: agresiunii (exogenă, endogenă) și mijloacelor de apărare (mucus și bicarbonat) (tabelul VII).

Tabelul VII

Clasele de medicamente folosite în tratamentul ulcerului gastric și duodenal

Antiacide
Antisecretorii
Anticolinergice
Inhibitori ai receptorilor H_2
Inhibitori de pompă de protoni
Alte antisecretorii: antidepresivele triciclice
Antigastrinice
Citoprotectoare
Medicamente antibacteriene
Prokinetice

Antiacidele

Preparatele antiacide au în compoziția lor: bicarbonat de sodiu, aluminiu, magneziu și carbonat de calciu.

Mecanismul de acțiune constă în: neutralizarea HCl din stomac și inhibarea conversiei pepsinogenului în pepsină; cele ce conțin aluminiu fixează sărurile biliare și lizolecitina și stimulează angiogeneza în mucoasa lezată.

Acțiunea medicamentelor este de scurtă durată, 2-3 ore. Pentru a realiza în stomac un pH relativ constant se impune administrarea în 6-7 prize pe zi, preferabil sub formă de soluție (103).

Acest aspect reduce complianța bolnavului. Capacitatea de neutralizare a HCl (per gram de substanță) este diferită: bicarbonat de natriu – 11,5 mEq HCl, carbonat de calciu – 21 mEq HCl, hidroxidul de magneziu – 30 mEq HCl, oxidul de magneziu – 50 mEq HCl, hidroxidul de aluminiu – 25 mEq HCl.

Antiacidele sunt indicate în tratamentul ulcerului gastric și duodenal atât în faza activă, cât și pentru prevenirea recidivelor. Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni (6). Rata vindecării ulcerului duodenal este de 46-90% (103).

Antiacidele au multe efecte secundare, ce se corelează cu doza și durata tratamentului. Magneziul produce diaree, iar aluminiul constipație. Ingestia unor cantități mari de Ca duce la apariția hipercalcemiei, alcalozei și alterării funcției renale. Calciul stimulează secreția de HCl și gastrină.

Antiacidele fixează și astfel reduc absorbția intestinală a unor medicamente: tetraciclină, ciprofloxacină, izoniazidă, clorochin, warfarină, digoxin, fenitoin, cimetidină, ranitidină, teofilină, antiinflamatoare nesteroidiene. Compușii pe bază de aluminiu și magneziu pot deveni toxici la bolnavii cu insuficiență renală. Aluminiul în doză mare este neurotoxic. Citricele cresc absorbția intestinală a aluminiului. Hipofosfatemia este o altă consecință a consumului de antiacide pe bază de aluminiu.

Efectele secundare enunțate, necesitatea administrării în 6-7 doze pe zi, apariția antisecretoarelor limitează astăzi utilizarea antiacidelor.

Medicamentele antisecretoare

Antisecretoarele aparțin unor clase diferite și au structură chimică variată. Numitorul comun este inhibarea secreției de HCl. Mecanismele de acțiune constau în: inhibarea receptorului de pe suprafața celulei parietale sau inactivarea unor enzime.

Anticolinergicele sunt primele antisecretorii folosite în tratamentul ulcerului gastric și duodenal. Acetilcolina este neurotransmițătorul implicat în transmiterea impulsului parasimpatic la celula parietală. Au mai curând interes istoric în terapia ulcerului.

Anticolinergicele sunt: neselective și selective.

Anticolinergicele neselective au ca reprezentant natural atropina, care blochează receptorii colinergici din stomac și din alte organe (10). Din această clasă se utilizează două preparate: foladonul (0,25 mg de alcaloizi totali din rădăcina de beladonă) și propantelina. Se indică în tratamentul ulcerului gastric și duodenal fără reflux gastroesofagian. Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni, iar rata de vindecare 60-70%.

Efectele secundare sunt: uscăciunea cavității bucale, retenție de urină, creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior etc.

Anticolinergicele selective interacționează cu receptorii M_1 de pe celula parietală (10).

Pirenzepina (Gastrozepin® – 25 mg/tabletă) are o structură triciclică și nu influențează motilitatea gastrică și esofagiană. Doza este de 100-150 mg/zi. Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni. Are o rată de vindecare de 65-90% (103,104).

Telenzepina este un analog de pirenzepină cu o capacitate de inhibare a secreției de HCl de 10-25 ori mai mare. Doza este de 3 mg/zi, seara, timp de 4-6 săptămâni, cu o rată a vindecării de 67% (105).

Efectele secundare sunt mai rare și de intensitate mai scăzută.

Antagoniștii receptorilor H_2 inhibă secreția de HCl prin blocarea receptorilor H_2 de pe membrana celulei parietale. Histamina este un puternic stimulator al secreției de HCl.

Astăzi se cunosc câteva clase de antagoniști ai receptorilor H_2: cimetidina (Tagamet, Histodil), ranitidina (Zantac), famotidina (Peptidin, Quamatel, Pepcid), roxatidina (Roxit, Roxane) și rizatidina (Axid, Nizax).

Toate preparatele se absorb bine după administrarea orală. Concentrația serică maximă este la 1-3 ore de la administrare. Străbate bariera hematoencefalică și se elimină pe cale hepatică și renală.

Durata tratamentului, dozele și rata de vindecare sunt redate în tabelul VIII.

În ulcerele refractare și în sindromul Zollinger-Ellisson, dozele și durata tratamentului pot fi crescute. În insuficiența renală și hepatică, dozele se vor reduce în funcție de severitatea suferințelor renale și hepatice.

Inhibitorii receptorilor H_2 interacționează cu multiple medicamente și au numeroase efecte secundare care le limitează utilizarea.

Cimetidina: ginecomastie, disfuncție sexuală, idiosincrazie, polimiozite, nefrită interstițială, febră, supresie medulară, trombocitopenie, neutropenie, anemie, pancitopenie, tulburări de conducere atrioventriculară, bradicardie, hipotensiune arterială, agitație, confuzie, somnolență, amețeli, hepatită colestatică.

Interacțiuni cu alte medicamente – warfarina, teofilina, fenitoina, diazepam, betablocante, lidocaină.

Ranitidina: febră, rash cutanat, trombocitopenie, supresie medulară, cefalee.

Famotidina: cefalee, confuzie, amețeli.

Roxatidina: cefalee, diaree, constipație, astenie, grețuri.

Nizatidina: scade debitul cardiac la efort.

Efectele adverse apar mai frecvent după doze mari, administrare intravenoasă și în cazurile cu insuficiență renală cronică. La întrerupere, acestea dispar în câteva zile.

Inhibitorii pompei de protoni (IPP) sunt cele mai puternice antisecretoare cunoscute până în prezent. Medicamentele din această clasă inhibă etapa finală a secreției de HCl, indiferent de stimulul

Tabelul VIII

Durata tratamentului, dozele și rata de vindecare după tratamentul cu inhibitorii receptorilor H_2

Medicamentul	Doza (/zi)	Durata tratamentului (săptămâni)	Rata de vindecare (%) a ulcerului duodenal/ ulcerului gastric	Inhibiția HCl (%)
Cimetidina	800-1200 mg	4 - 6	73-84 60-90	63
Ranitidina	300 mg	6	74-96 59-88	69
Famotidina	40 mg	4-6	87-92 70-85	80
Roxatidina	150 mg	4-6	85-93	83
Nizatidina	300 mg	4-8	91-95	90

inițial. Aceasta a fost denumită „pompa de acid", cunoscută în prezent ca fiind H^+/K^+-ATP-aza (19).

Inhibarea secreției de HCl este mai mare de 90% și durează peste 24 de ore. La o săptămână de la întreruperea tratamentului există încă o inhibiție de 20-26%.

Omeprazolul (Losec, Astra), lansoprazolul și pantoprazolul și, mai recent, esomeprazolul sunt principalii inhibitori ai pompei de protoni. Inhibitorii pompei de protoni sunt inactivați de pH-ul acid. Se administrează în capsule enterosolubile ce se dizolvă numai la pH-ul peste 6. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă este la 1-3 ore. Acțiunea prelungită se explică prin inactivarea ireversibilă a H^+/K^+-ATP-azei. Metabolizarea se realizează la nivelul ficatului, cu participarea citocromului P-450.

Omeprazolul se administrează în doză unică de 20-40 mg/zi. Doza de 40 mg/zi realizează o inhibiție de 100% a secreției de HCl (109). După 4 săptămâni de tratament, vindecarea ulcerului se realizează până aproape de 100% (110).

Efectele secundare sunt rare: cefalee, grețuri, erupții cutanate. În condiții experimentale pe animale s-a raportat inhibiția sintezei de testosteron și stimularea hormonului luteinizant. Inhibiția prelungită a secreției de HCl (prin dispariția mecanismului de feedback) determină o hipergastrinemie și hiperplazia celulelor ECL *(enterocromafin-like).*

Betablocantele, ca medicamente antisecretorii, sunt încă controversate.

Alte antisecretorii: Trimipramina, antidepresor triciclic, s-a dovedit a avea proprietăți antiulceroase. Acționează ca anticolinergic.

Antigastrinicele

Inhibă receptorii pentru gastrină de pe celula parietală. Proglumidul și secretina au acțiune antigastrinică. Rezultatele terapeutice sunt încă neconvingătoare.

Medicamentele citoprotectoare

În această grupă sunt incluse clase diferite de medicamente ce au ca numitor comun stimularea mijloacelor de apărare a stomacului: mucus, bicarbonat, circulație sangvină.

Principalele medicamente citoprotectoare sunt: prostaglandinele, sucralfatul, carbenoxolona, bismutul.

Prostaglandinele (Enprostil, Misoprostol, Rioprostil, Arbaprostil) sunt substanțe endogene ce au ca precursori acidul arahidonic și linoleic. Misoprostolul (Cytotec®) este cel mai frecvent utilizat. Se administrează în doză de 800 µg/zi, în 2-4 prize (111). Pe lângă efectele citoprotectoare, prostaglandinele au și acțiune antisecretoare. Indicația de elecție este tratamentul și profilaxia ulcerului indus de antiinflamatoare. Cele mai frecvente efecte secundare sunt crampele abdominale și diareea. Misoprostolul în doză de 400 µg poate declanșa la gravide travaliul, de aceea, este contraindicat.

Sucralfatul (Carafate, Ulcogant) este o sare de aluminiu cu sucroză. Acțiunea antiulceroasă se explică prin: citoprotecție, formarea unei pelicule protective la suprafața ulcerului, inactivarea pepsinei și acizilor biliari, tamponarea HCl (112). Se indică în tratamentul ulcerului gastric cu reflux biliar, dar și în ulcerul duodenal. Doza este de 4x1 g/zi timp de 4-8 săptămâni. Rata de vindecare este de 86-94% (113).

Carbenoxolona (Biogastrona, Duodenogastrona) acționează prin: citoprotecție, prelungește durata de viață și reduce exfolierea celulelor. Din cauza retenției hidrosaline și a hipopotasemiei, indicațiile sunt limitate în tratamentul ulcerului.

Bismutul acționează prin formarea unui film protector la suprafața ulcerului, citoprotecție și efect antibacterian pe HP. Se cunosc două preparate: De-Nol (subcitrat coloidal de bismut) și Pepto-Bismol (subsalicilat de bismut). Pentru tratamentul infecției cu HP s-a conceput o asociere a ranitidinei cu citratul de bismut. Cel mai utilizat preparat de bismut este De-Nol, ce se administrează în doză de 2x2 tablete pe zi, cu 30 min înainte de masă. Pentru tratamentul infecției cu HP se poate asocia cu metronidazol, Amoxicilină etc. Indicația de preferință este ulcerul HP pozitiv. Rata de vindecare a ulcerului este de 74-100% după 6-8 săptămâni de tratament (103). Efectele secundare sunt: colorație brun-negricioasă a limbii, gingiilor (tranzitorie), materiile fecale devin negre (diferențiere de melenă). Se elimină pe cale renală. Dozele trebuie reduse la bolnavii cu insuficiență renală cronică.

Tratamentul antibacterian

Este discutat la cap. *Ulcerul H. pylori pozitiv.*

Tratamentul prokinetic

Anomaliile motorii esogastroduodenale se asociază ulcerului gastric și duodenal și pot induce reflux duodenogastric și gastroesofagian. Corectarea lor se face cu ajutorul medicamentelor prokinetice.

Metoclopramida (Reglan®, Primperan, Maxeran), blocant al receptorilor dopaminergici (centrali și periferici) administrat în doză de 3-4 x 10 mg/zi, cu 30 de minute înainte de masă ameliorează senzațiile induse de reflux. Efectele secundare sunt: manifestări extrapiramidale, fatigabilitate, anxietate, halucinații vizuale, secreție de prolactină, manifestări ce dispar la întreruperea tratamentului.

Domperidona (Motilium®) nu traversează bariera hematoencefalică, blochează numai receptorii periferici ai dopaminei. Se administrează în doză de 3x10 mg/zi, cu 30 minute înainte de masă. Nu are efectele secundare ale Metoclopramidei.

Cisaprida (Prepulsin, Prepulsid, Coordinax) părea a fi un prokinetic ideal. Din cauza tulburărilor de ritm cardiac pe care le induce, aria de aplicare se restrânge.

Individualizarea tratamentului

Dan Pospai

Ulcerele *H. pylori* pozitive

Conferințele de consens din lumea întreagă au decis eradicarea *H. pylori* la toți ulcerosii dovediți pozitivi, la primul puseu sau cu ocazia unei recidive.

Un tratament de eradicare ideal trebuie să aibă peste 90% șanse de reușită în analiză per protocol și mai mult de 80% în analiză de intenție de a trata. Rezultatele trebuie să fie reproductibile și obținute cu doze cât mai mici de medicamente. Tratamentul trebuie să fie simplu, de scurtă durată, la un preț redus și cu o bună toleranță. Nici un tratament actual nu poate pretinde că reunește toate aceste criterii.

Infecția cu *H. pylori* este localizată la suprafața mucoasei gastrice, ceea ce îl face să scape de acțiunea multor antibiotice (la care este sensibil *in vitro)* care au o difuziune slabă sau nulă în mucusul de la suprafața epiteliului gastric. De asemenea, multe antibiotice au o bună activitate inhibitorie asupra *H. pylori,* dar pH-dependentă, în sensul unei reduceri a activității sau inactivării la pH-ul acid (tabelul IX) (114).

Este motivul pentru care, în cadrul eradicării *H. pylori,* antibioticele trebuie administrate cu un antisecretor, în scopul de a obține la nivelul mucoasei gastrice un mediu cu un pH cât mai aproape de neutralitate. Dacă *H. pylori* este constitutiv rezistent la un număr restrâns de antibiotice, el poate în schimb dezvolta rezistență rapidă față de agenții

Tabelul IX

Efectul pH-ului asupra C.M.I. față de H. pylori al diverselor antibiotice (96)

Antibiotice	Valori ale CMI 90* (mg/l)		
	pH 7,5-8	pH 6-7,4	pH 5,5-5,75
Penicilină	0,03	0,5	0,5
Ampicilină	0,06	0,25	0,5
Cefalexină	2	16	32
Eritromicină	0,06	2	8
Claritromicină	≥ 0,015	0,03	0,5
Azitromicină	–	0,25	2
Clindamicină	1	2	8
Ciprofloxacină	0,12	0,5	2
Ofloxacină	0,5	1	2
Temafloxacină	–	2	4
Tetraciclină	0,12	0,25	0,5
Nitrofurantoin	1	2	2
Metronidazol	2	2	2
Subcitrat de Bismut	16	8	–

* CMI = concentrație minimă inhibitorie

la care era inițial sensibil (metronidazol, macrolide). Este motivul pentru care un alt principiu al antibioterapiei anti-*H. pylori* este asocierea de antibiotice, în scopul minimizării apariției mutanților rezistenți.

Sărurile de bismut au o bună activitate anti-*H. pylori*, nu favorizează apariția de rezistență și reduc riscul de achiziție a rezistenței la nitroimidazoli și macrolide.

IPP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) exercită, de asemenea, o activitate inhibitorie directă asupra *H. pylori in vitro,* dar concentrațiile necesare pentru a obține un efect sunt foarte mari și dificil de obținut în stomac. Efectul principal al acestor antisecretoare rămâne cel de creștere a pH-ului, deci de potențare a activității antibioticelor.

În fața dificultăților de a eradica bacteria a fost testată o multitudine de variante terapeutice. Meta-analize recente, incluzând mii de pacienți tratați (115,116), conchid că numai tri- și quadriterapiile pot atinge criteriile optimale de eficacitate (mai mult de 90% reușită, când rezultatele sunt exprimate per protocol, și mai mult de 80% în intenția de a trata) (tabelul X).

Triterapiile și rezultatele lor

Plecând de la studiul lui Hentschel (117), care a utilizat pentru prima dată un antisecretor acid (ranitidina) și două antibiotice (amoxicilina și metronidazolul), cu o rată de eradicare de 89%, a început o nouă eră în istoria tratamentului ulcerului gastric și duodenal.

Comparația între triterapiile cele mai utilizate a fost făcută în multiple studii (tabelul XI A).

Studiul MACH 1: internațional, multicentric, randomizat și controlat merită menționat datorită rezultatelor omogene în toate țările participante (Suedia, Germania, Canada, Irlanda, Anglia) (118).

Dacă studiul MACH 1 a inclus pacienți cu ulcer duodenal activ și cicatrizat, studiul DU-MACH (119) a inclus numai ulcerele duodenale active. Studiul MACH 2 dovedește cu claritate că asocierea omeprazolului cu 2 antibiotice crește rata de eradicare și reduce atât impactul rezistenței primare, cât și riscul rezistenței secundare (120). Studiul GU-MACH analizează rezultatele triterapiilor de eradicare în ulcerul gastric (121). Dacă toate studiile MACH au utilizat omeprazolul ca IPP, alte studii au raportat rezultate similare utilizând lansoprazolul sau pantoprazolul (122,123) (tabelul XIB).

Triterapiile cele mai folosite astăzi sunt: PAC 500 – (IPP (P) doză dublă/zi în două prize + amoxicilină (A) 2g/zi în două prize + claritromicină (C500) 1g/zi în două prize. În caz de alergie la penicilină, va fi utilizată de primă intenție schema PMC 500 (IPP doză dublă /zi + metronidazol 1g/zi + claritromicină 1g/zi). O a treia schemă PAM care asociază IPP, amoxicilină și metronidazol este recomandată în caz de intoleranță sau rezistență cunoscută la claritromicină. Aceste scheme de eradicare vor fi recomandate pentru 7 zile. Tendința actuală este de a prelungi triterapia la 10 zile, cu toate că studiile comparative nu au demonstrat nici un câștig al tratamentului prelungit la 10 sau 14 zile asupra ratei de eradicare (124,125). La sfârșitul celor 7 zile de tratament de eradicare se va continua sistematic IPP în doză uzuală numai în ulcerul gastric, iar în ulcerul duodenal, numai în caz de ulcer complicat, consum concomitent de AINS sau anticoagulante (126). În SUA, Comisia de control al medicamentului acceptă în tratamentele de eradicare numai triterapia PAC 500 pentru 10-14 zile și quadriterapia (Bismut subsalicilat 524 mg de paru ori/zi + metronidazol 250 mg de 4ori/zi + tetraciclină 500mg de 4ori/zi + antiH_2) pentru 14 zile. Pacientul va fi prevenit de efectele indezirabile (greață, diaree, gust metalic) și, mai cu seamă, de importanța capitală de a duce tratamentul la termen, fără a neglija nici o priză de medicament.

Factori care influențează eficacitatea tratamentului

Eficacitatea terapeutică în infecția cu *H. pylori* depinde de complianța bolnavului la tratament, de efectele secundare care o pot limita și de rezistența bacteriei la antibiotice.

Complianța la tratament

Este un factor determinant al succesului eradicării. Respectarea dozelor, a ritmului de administrare și a duratei de tratament (ceea ce definim prin termenul de complianță a bolnavului la prescripția medicală) pune reale probleme pentru tri- sau quadriterapiile care necesită prize multiple de medicamente și sunt grevate de efecte secundare în 20-40% dintre cazuri și, toate acestea, în condițiile în care cel mai adesea pacientul nu mai suferă.

Rezistența la antibiotice

Rezistența naturală sau intrinsecă este rezistența tuturor sușelor aceleiași specii bacteriene la un antibiotic și face parte din patrimoniul genetic al speciei. *H. pylori* este constitutiv rezistent la un număr restrâns de antibiotice: vancomicină, sulfamide, polimixină, cefsulodină, acid nalidixic și trimetoprim. Suportul acestei rezistențe este, de obicei, de origine cromozomială. Rezistența dobândită este achiziția de către o sușă a unei rezistențe la un antibiotic la care, natural, ea este sensibilă. Acest tip de rezistență este datorat achiziției de gene (sub formă de ADN plasmidic sau de transposon) sau unei mutații cromozomice. Ea a fost descrisă *in vitro* pentru 5 grupe de antibiotice: nitroimidazoli, macrolide, fluoroqinolone, rifampicină și, mai recent și foarte rar, amoxicilină. Un alt tip de rezistență proprie pentru *H. pylori* este rezistența farmacologică, definită ca rezistența observată *in vivo* față de antibioticele active *in vitro.* Această rezistență *in vivo* este datorată în principal incapacității de a obține concentrații suficiente de antibiotice la locul infecției.

Astăzi, frecvența rezistenței la imidazoli crește progresiv, atingând în Europa între 30 și 55%. Ea este în funcție de administrarea prealabilă a acestor antibiotice pentru alte infecții. Rezistența primară la claritromicină a *H. pylori,* cuprinsă între 0 și 5%, a crescut în ultimii ani la 15% în anumite țări europene. O rezistență secundară la claritromicină apare în 65% dintre cazuri după un eșec terapeutic cu asocieri incluzînd acest antibiotic.

În scopul limitării dezvoltării rezistenței la antibiotice și a riscului de creștere a efectelor secundare, se vor prescrie asocieri de antibiotice, se vor

Tabelul X

Scheme terapeutice care răspund criteriilor de eficacitate optimală (judecat după procentajul de reușită a eradicării H. pylori) pentru un tratament eradicator actual (rezultate per protocol > 90 % și în intenție de a trata > 80 %) (Huang 1997) (98)

Tratamente	Durată (zile)	Număr de studii	Număr de pacienți	Per protocol %	Intenție de a trata %
PAC500	7	29	1750	90 (83-91)	84 (79-90)
PMC500	7	31	1885	90 (85-92)	86 (82-90)
P + BMT	10-14 7	17 10	1006 611	95 (91-98) 95 (92-99)	87 (81-92) 90 (86-94)

P = IPP; B = Bismut; A = amoxicilină; C = claritromicină; M = metronidazol; T = tetraciclină

Tabelul XI

Rezultatele triterapiilor de o săptămână în studii randomizate, controlate și multicentrice: A (studiu MACH 1) (100); B (alte studii de referință) (101,102,103,104,105)

A

Tratament	Nr. pacienți	PP %	ITT %
OAC250	111	85,1 (78,3-91,8)	79,5 (72,2-86,8)
OAC500	110	98,0 (95,4-100)	90,6 (85,3-95,9)
OMC250	111	94,3 (89,9-98,7)	89,7 (84,3-95,2)
OMC500	118	92,5 (87,4-97,5)	85,5 (79,3-91,7)
OAM	119	81,6 (74,5-88,7)	75,8 (68,3-83,3)
OP	115	0,9 (0-2,7)	0,8 (0-2,5)

B

Tratament	Studii	Nr. pacienți	Procentaj de eradicare %	
			ITT	PP
OMC250	DU-MACH	48	85	92
	MACH2	135	87	91
	GU-MACH	49	86	93
OAC500	DU-MACH	50	78	87
	MACH 2	138	94	95
	GU-MACH	48	79	83
LMC250	Misiewicz	114		90
LAM	Misiewicz	120		73
LAC250	Misiewicz	118		90
PMC250	Pazzi	71	85,9	92,4

O = omeprazol 20 mg; L = lanzoprazol 30 mg; P = pantoprazol 40 mg; ITT = intenție de a trata; PP = per protocol; A = amoxicilină 1g; C250 = claritromicină 250 mg; M = metronidazol 400 mg; C500 = claritromicină 500 mg; OP = omeprazol + placebo. Toate combinațiile terapeutice au fost administrate de două ori/zi.

evita curele de mai puțin de 7 zile sau mai lungi de 14 zile, ca și dozele prea scăzute sau administrarea a mai mult de 2 prize, pentru a nu risca scăderea complianței.

Efectele secundare ale tratamentului de eradicare

Frecvența lor este variabilă, în funcție de asocierile terapeutice: diaree, modificări ale gustului, flatulență, cefalee, greață.

Într-o metaanaliză a efectelor secundare ale schemelor terapeutice de 7 zile, acestea sunt de 46% pentru triterapiile PMC 500, de 36% pentru quadriterapiile cu săruri de bismut și de 12% pentru triterapiile PAC 500 (116).

Interesul eradicării H. pylori în boala ulceroasă

Beneficiile anticipate ale eradicării de *H. pylori* interesează diferitele aspecte evolutive al bolii: cicatrizarea accelerată a ulcerului, reducerea duratei tratamentului de atac, reducerea numărului recidivelor și a complicațiilor cât și, în anumite cazuri, reducerea anticipată a costului datorat tratamentului și morbidității bolii.

Accelerarea vitezei de cicatrizare

Aceasta este perfect ilustrată în studiul princeps al lui Hentschel, în care rata de cicatrizare a ulcerului duodenal la 6 săptămâni trece de la 75%, în grupul tratat numai cu ranitidină, la 92% în grupul cu triterapie de 7 zile (ranitidină + amoxicilină + metronidazol) (117). Pentru ulcerul gastric, rata de cicatrizare la 5 săptămâni după o triterapie de 7 zile anti *H. pylori* neurmată de tratament antisecretor era de 84%, pe când cea obținută cu un tratament de omeprazol 20 mg/zi de 5 săptămâni era de 74% (127).

Reducerea duratei tratamentului de atac

Aceasta a fost demonstrată în studiile care au evaluat un tratament anti *H. pylori* de 7 zile neurmat de tratament antisecretor în ulcerul duodenal (128,129,130). Rata de cicatrizare s-a dovedit egală sau superioară tratamentului antisecretor standard. Această rată de cicatrizare variază în medie între 88% pentru triterapii și 94,6% pentru quadriterapii.

Prevenirea recidivelor ulceroase

În caz de eradicare reușită neurmată de o recontaminare, rata anuală a recidivelor endoscopice în ulcerul duodenal (analiză per protocol) scade la 7% (extreme 0-22%) față de 61% (extreme 20-100%) în caz de persistență a bacteriei, conform unei metaanalize efectuate pe 30 de studii controlate (15). Eșecul eradicării sau recidiva infecției este un factor de recidivă ulceroasă (16).

Rata de recidivă a infecției cu *H. pylori* este de 2,3% pe an. Cel mai adesea este vorba de o recrudescență cu aceeași sușă bacteriană dovedind o eradicare inițial incompletă. În numai 1% dintre cazuri este vorba despre o adevărată reinfecție.

În ulcerul gastric, rata anuală de recidive după o tentativă de eradicare (analiză per protocol) este de 5% (extreme 0-7%), în caz de eradicare reușită, și de 46% (extreme 44-75%) la pacienții rămași *H. pylori* pozitivi (131).

Prevenirea recidivelor hemoragice

În studiile publicate, rata de recidive hemoragice după eradicare se situează între 0% și 5%, semnificativ inferioară ratei de recidive hemoragice în grupurile de ulcer hemoragic fără eradicare a *H. pylori* și unde recidivele hemoragice se situează între 10-90% (132-140) (fig. 7).

Efecte morfologice

După eradicarea *H. pylori,* inflamația acută a mucoasei gastrice dispare într-o lună, dar inflamația de tip cronic dispare treptat, putând persista încă un an. În mucoasa duodenală, duodenita activă dispare cel mai des după eradicare, dar metaplazia gastrică persistă chiar după 4 ani de urmărire (82). Atâta timp cât metaplazia gastrică este prezentă în bulbul duodenal, în prezența unei hipersecreții acide, a unui tabagism sau ca urmare a consumului de AINS și aspirină, ulcerul duodenal

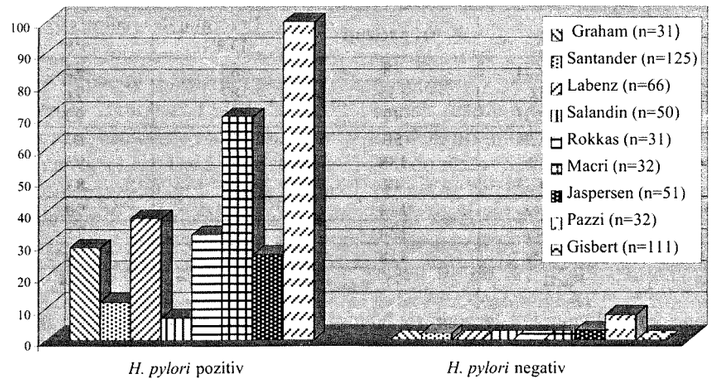


Fig. 7. Recidive de hemoragie ulceroasă.

poate recidiva. Conform experienței noastre, ulcerul duodenal la consumatorii de aspirină se dezvoltă numai în zonele de metaplazie gastrică, indiferent de statusul *H. pylori* al pacientului. Din acest motiv, este prudent să se instituie un tratament antisecretor de protecție la ulceroșii eradicați, când este necesară administrarea de AINS sau aspirină.

Scăderea costului tratamentului

Costul triterapiei de 7 zile este echivalent cu cel de 6 săptămâni cu ranitidină sau 4 săptămâni cu un IPP. El reprezintă a 5-a parte din costul unui tratament de întreținere cu ranitidină de un an. Studiile cost-eficiență, în cea mai mare parte teoretice, par în favoarea unei strategii de eradicare de primă intenție, în comparație cu un tratament antisecretor standard de atac, urmat de un tratament de întreținere cu ranitidină (141-146). Aceste studii nu iau în considerare costul unei eventuale endoscopii sau al unui test respirator de control al eradicării. Ele ignoră mai cu seamă cheltuielile pentru investigații și tratament la jumătate din pacienții care prezintă încă simptome după eradicare.

Rezultate pe termen lung

Considerând rata scăzută de recidive după eradicarea reușită a *H. pylori,* unii autori s-au precipitat să clameze vindecarea ulcerului duodenal prin tratamentul eradicator. Cea mai lungă durată medie de urmărire după eradicare, în studiile publicate, este de 6, 5 ani (extreme 5,1-7,6 ani) (17) cu 3% recidive endoscopice de ulcer duodenal și de 2,6 ani (extreme 0,6-9,2 ani) cu 0% recidive la pacienții cu eradicare reușită (18). Aceste studii optimiste nu țin cont deliberat de simptomele reziduale și nici de pacienții pierduți din urmărire, care se cifrează la 1/3 din cohorta inițială în primul studiu.

Reapariția diverselor simptome după eradicarea reușită la ulceroși a fost analizată în trei studii (380 de pacienți) (147,148,149). La sfârșitul unei perioade de urmărire de respectiv 4, 2 și 1 an, după eradicarea reușită numai 53, 48 și respectiv 64% dintre pacienți erau complet asimptomatici.

Chiar și în caz de eradicare reușită endoscopia a fost refăcută în 66% dintre cazuri (în 20% dintre cazuri pentru simptome de reflux, în 25% pentru dureri epigastrice, în 32% dintre cazuri pentru ambele simptome și în 23% dintre cazuri din motive necunoscute), cum o arată un studiu de urmărire medie de 3,8 ani pe 99 cazuri de ulcer duodenal cu eradicare reușită de *H. pylori* (147). Riscul de apariție a unei esofagite după eradicare este controversat. El este negat de un studiu american recent (150), dar confirmat de mai multe studii europene. Esofagita a fost raportată în 28, 37, și respectiv 57% dintre cazuri după eradicarea reușită, în comparație cu 13-20% înainte de eradicare (147,151, 152). Simptomele de reflux pot surveni fără apariția endoscopică a unei esofagite în 29% dintre cazuri, după cum esofagita după eradicare este asimptomatică în 21% dintre cazuri (152).

Apariția eroziunilor gastrice și duodenale după eradicare a fost raportată în 27-43% dintre cazuri (153,154).

Reapariția durerilor (nelegate în cea mai mare parte de o recidivă lezională ulceroasă) sau a simptomelor de reflux necesită reluarea unui tratament antisecretor după o eradicare reușită în proporții variabile: 50% (147), 16,8% (130), 30,8% (155) și 19,7% dintre cazuri (156). Aceste constatări ne fac să reconsiderăm raportul cost-eficiență al unui tratament de eradicare față de un tratament de întreținere. Datele de mai sus temperează entuziasmul inițial al tratamentului de eradicare. O schemă probabilistică, ținând cont de rezultatele decepționante ale tratamentului de eradicare în Franța (fig. 8), ne arată că din 100 de ulceroși duodenali care urmează un tratament de eradicare, gastroenterologul va reface endoscopia după acest tratament la 52, iar 30-38 dintre acești pacienți vor avea nevoie încă de tratament după o primă eradicare a *H. pylori* (157).

La pacienții cu două tentative de eradicare nereușite și care fac recidive frecvente sub tratament de întreținere cu IPP se indică intervenția chirurgicală.

Urmărirea pacienților ulceroși după eradicarea H. pylori

După un tratament de eradicare la ulceroșii duodenali, care nu mai prezintă simptome și nu au alți factori de risc (boli grave concomitente, tratament anticoagulant sau AINS), nu este cazul să se recomande sistematic un control endoscopic și nici un control sistematic al rezultatului eradicării la sfârșitul tratamentului (dacă un test respirator care ar fi recomandabil nu este disponibil în practica curentă) (126). Dacă acest test este disponibil, trebuie respectat un interval de cel puțin o lună după sfârșitul tratamentului de eradicare pentru a-l practica. În absența testului respirator, endoscopia gastrică, care permite în același timp controlul eradicării prin metode directe, va fi practicată numai în caz de apariție a simptomelor dureroase. Problema se pune diferit în ulcerul gastric, unde riscul de a ignora o malignitate impune sistematic un control endoscopic postterapeutic cu biopsii.

Figura 9 descrie procedura practică în cazul descoperirii unei recidive ulceroase duodenale după o primă eradicare (157).

În caz de recidivă ulceroasă duodenală *H. pylori* pozitivă, deci recidivă prin eșec de eradicare, este recomandabil să se efectueze o cultură cu antibiogramă. Când aceasta nu poate fi practicată, trebuie adoptată o atitudine probabilistică, luând

în considerație epidemiologia, ca și rezistența regională la antibiotice. Imidazolii nu vor fi, de exemplu, utilizați la pacienții la care aceste antibiotice au fost utilizate în trecut în scop profilactic (infecții genitale, intervenții chirurgicale).

O a doua tentativă de eradicare trebuie prevăzută schimbând schema de tratament. În ultimii ani, studii încă neconsensuale permit să se schematizeze următoarele alternative pentru un al doilea tratament de eradicare, pe lângă tri- și quadriterapiile consensuale:

- quadriterapiile asociind săruri de zinc cu aceleași avantaje ca ale sărurilor de bismut;
- noi antibiotice, fără rezistență încrucișată, din familia imidazolilor sau macrolidelor, ar putea fi utilizate în triterapii (nitazoxanid, azytromicină) (159);
- triterapia cu: furazolidon, claritromicină și IPP, care într-un studiu recent conferă o rată de cicatrizare de 91% în intenția de a trata (159);
- sucralfatul, datorită efectelor sale anti-*H. pylori,* care în plus are capacitatea de a stimula angiogeneza și factorii de creștere, iar în triterapii conferă aceeași rată de eradicare ca și schemele utilizând săruri de bismut (160,161).
- asocierea IPP + amoxicilină 2g + tetraciclină, 1,5g/zi cu o rată de eradicare de 77%, la pacienții care au o tentativă anterioară de eradicare ratată (162);
- combinația IPP + amoxicilină 2g/zi + rifabutină 300 mg/zi cu 87% de cazuri reușită de eradicare;
- ranitidină și citrat de bismut asociate într-un singur comprimat (Pylorid) + un antibiotic au o rată de eradicare între 57 și 89% în analiză per protocol (163);
- tratament de întreținere cu antisecretoare.

Vaccinarea anti-H. pylori

Cercetările începute în 1990 au permis selecționarea mai multor antigene aparținând bacteriei (ureaza, HspA,VacA), ca și a unor adjuvanți netoxici. Imunizarea terapeutică poate fi o alternativă la tratamentul actual.

Ulcerele H. pylori negative

Anti-H_2 și IPP sunt tipurile de antisecretoare cele mai utilizate astăzi. În faza acută, rezervată astăzi ulcerelor *H. pylori* negative, sau în așteptarea

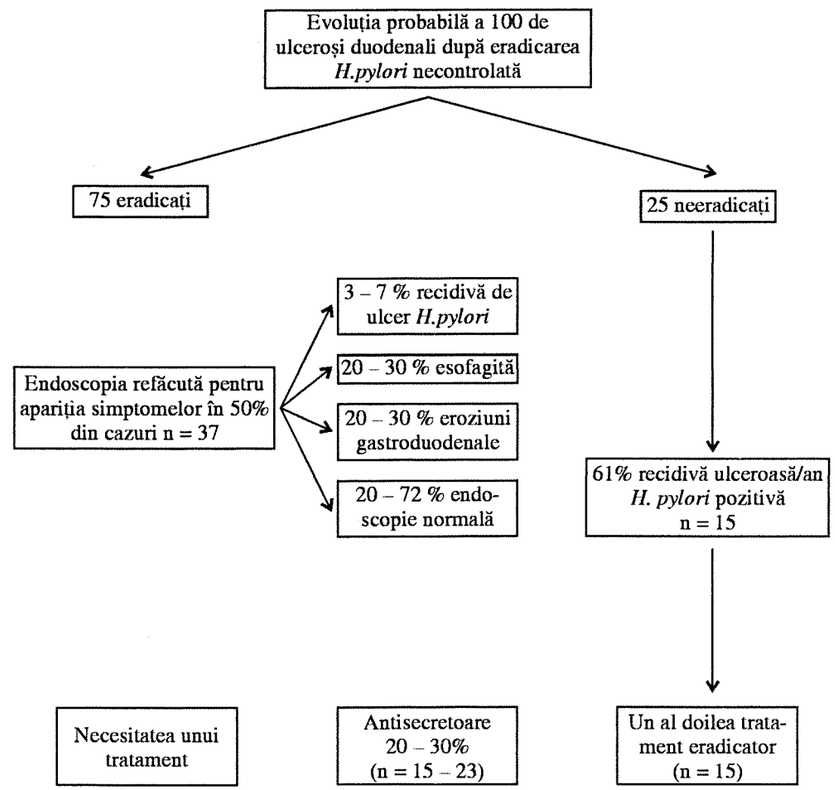


Fig. 8. Evoluția probabilă a 100 de ulceroși duodenali supuși unui tratament de eradicare a *H. pylori.*

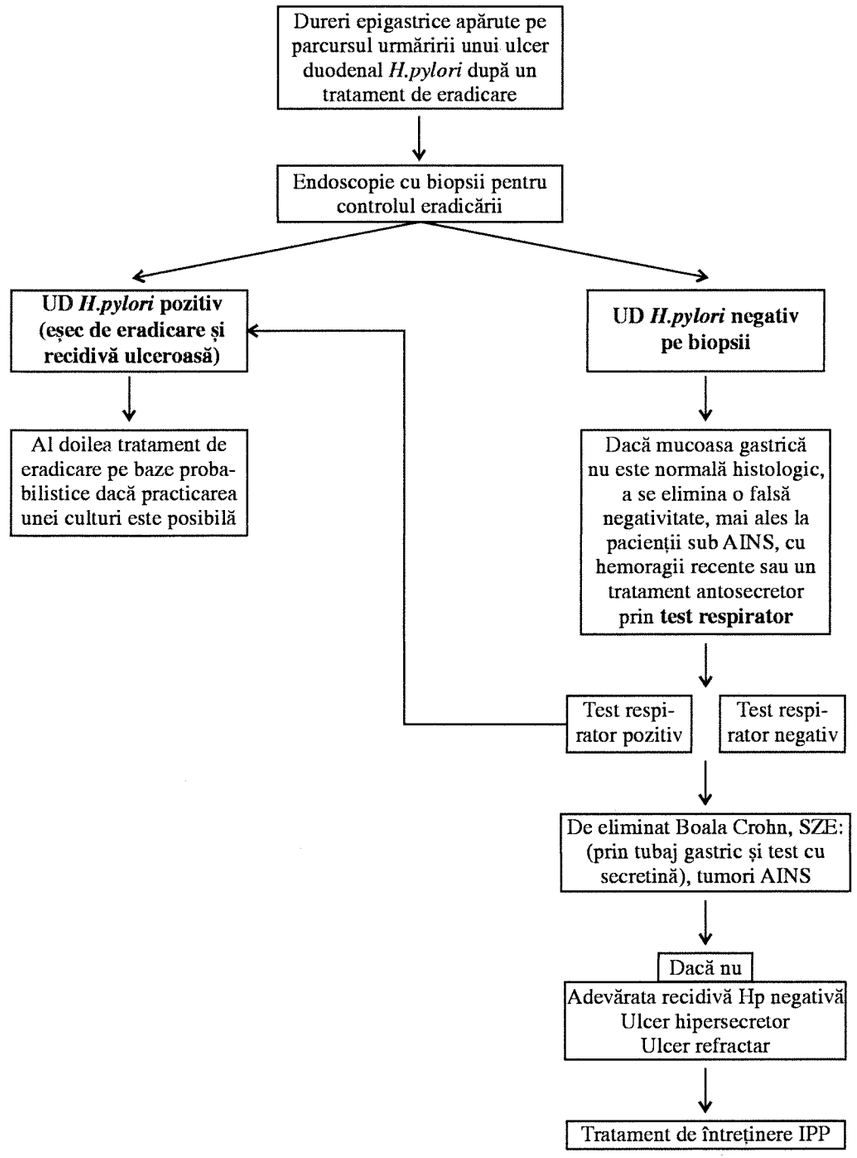


Fig. 9. Algoritm de urmat în caz de reapariție a simptomelor la un ulceros duodenal fără control, printr-un test neinvaziv al eradicării la sfârșitul tratamentului.

rezultatelor testelor pentru depistarea bacteriei sunt disponibile următoarele medicamente:

- anti-H_2 menționate anterior sau
- IPP în dozajul: omeprazol 20 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi, pantoprazol 40 mg/zi și rabeprazol 40 mg/zi.

Durata tratamentului inițial este de 4-6 săptămâni. Rezultatele unei metaanalize privind relația liniară între rata de cicatrizare la 4 săptămâni și gradul de inhibiție a secreției acide prin antisecretoare față de placebo sunt ilustrate în fig. 10.

În principiu, toate ulcerele duodenale se vindecă în 4 săptămâni dacă pH-ul intragastric este menținut peste 3, timp de 18-20 de ore pe zi (164). Tratamentul poate fi prelungit la 6-8 săptămâni dacă este vorba despre un ulcer liniar, despre o stenoză bulbară inflamatorie, tabagism important sau despre noncomplianța bolnavului la tratament.

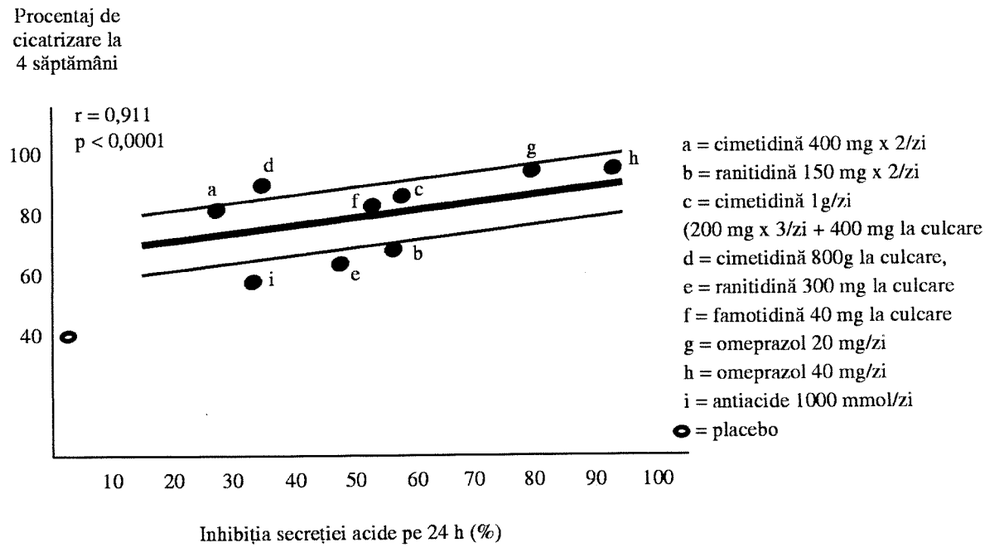


Fig. 10. Relația între rata de cicatrizare la 4 săptămâni a ulcerului duodenal și gradul inhibiției acide (Jones et al., 1987).

Chiar dacă în ulcerul gastric rolul acidității este mai puțin important, este folosită aceeași schemă terapeutică. Sub anti-H_2, rata de cicatrizare observată la 4,6 și 8 săptămâni este în medie 63, 75 și respectiv 88%. Un câștig de 10-20% la această rată de cicatrizare este obținut prin utilizarea IPP.

Ulcerele induse de AINS

Simptomele dispeptice apărute în cursul tratamentului răspund la un tratament cu anti-H_2; în schimb, este contestată eficacitatea lor asupra prevenirii leziunilor mucoasei și a complicațiilor. Inhibitorii de pompă de protoni (IPP) la doză standard s-au dovedit mai eficace în prevenirea simptomelor dispeptice, față de ranitidină (300 mg/zi) și misoprostol (400 µg/zi); de altfel, IPP au avantajul de a preveni eficace și ulcerele gastroduodenale la consumatorii de AINS.

Descoperirea unui ulcer la un pacient sub AINS ar trebui să impună, dacă este posibil, oprirea acestora și măsuri vizând vindecarea ulcerului, printr-un tratament deja clasic.

Dacă este obligatorie continuarea AINS, ne vom orienta către un tratament specific.

Dintre agenții mucoprotectori, sucralfatul nu mai este indicat în această situație. În schimb, prostaglandinele sintetice (misoprostolul în special), a căror eficacitate în prevenirea leziunilor sub AINS a fost probată, pot fi utilizate în cicatrizarea ulcerelor apărute sub acest tratament și necesitând continuarea lor. Există însă riscul ca, prin utilizarea unor doze mari, să apară în 30% dintre cazuri efecte adverse legate de accelerarea tranzitului (crampe intestinale și diaree).

În această situație, misoprostolul (800 µg/zi) are o eficacitate mai scăzută decât omeprazolul (20 sau 40 mg /zi pentru ulcerele duodenale – 77% față de 89% cicatrizare la 8 săptămâni), iar pentru ulcerele gastrice – similară în cicatrizare (73% sub misoprostol și 87% sub omeprazol 40mg /zi).

Dintre antisecretoare, IPP sunt tratamentul de ales în caz de ulcer apărut sub AINS și necesitând continuarea acestora.

Studii recente demonstrează superioritatea omeprazolului asupra ranitidinei în *prevenirea ulcerelor sub AINS,* independent de localizare, și o eficacitate cel puțin comparabilă a acestuia cu a misoprostolului. Totuși, nici un studiu nu a permis încă o concluzie definitivă asupra eficacității omeprazolului în prevenirea complicațiilor pe termen lung la pacienții sub AINS.

Efectul profilactic al misoprostolului, dovedit cu claritate în studii recente, este dependent de doză.

Căi terapeutice noi permit astăzi reducerea efectelor gastrotoxice ale AINS. Inhibitorii specifici de COX 2 – celecoxibul și rofecoxibul – au o eficacitate antiinflamatoare comparabilă cu a AINS clasice și o gastrotoxicitate comparabilă cu placebo. Ele par antiinflamatoarele ideale, dar trebuie încă precizat profilul de securitate pe termen lung.

Evidențierea rolului major al monoxidului de azot (NO) în menținerea integrității vasculare care se opune efectului nociv rezultat din inhibiția neselectivă a COX (reducerea fluxului sangvin gastric și aderența neutrofilelor la endoteliul vascular) a făcut posibilă crearea de molecule de AINS asociate cu donori de NO, în prezent în studiu.

Ulcerul refractar

Este definit ca ulcerul care nu se vindecă după un tratament de 12 săptămâni cu doze standard de anti-H_2. Acest tip de ulcer este adesea *H. pylori* negativ și poate răspunde la un tratament cu IPP, care poate ajunge la doze de 90 mg/zi (165,166).

Cauzele ulcerelor refractare sunt multiple: persistența *H. pylori* (regim terapeutic inadecvat, tulpini rezistente), inhibiție insuficientă a secreției de acid clorhidric (ulcer duodenal hipersecretor, cu DAB 15 mmol/h, gastrinom, hiperfuncția celulelor G antrale), utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene, particularități ale ulcerului (gigant, cu fibroză exprimată periulceroasă), complianță slabă la tratament, forme rare de ulcer (boală Crohn, mastocitoză, leucemie cu bazofile, amiloidoză. Ulcerele HP pozitive recidivează după eradicare (167).

Conduita terapeutică în ulcerul refractar presupune o atitudine în trepte:

- eradicarea HP în ulcerele HP pozitive, prin adoptarea unei scheme terapeutice eficiente;
- prelungirea tratamentului, cu același medicament, dar majorând dozele;
- înlocuirea medicamentului antisecretor cu un altul, din aceeași clasă, dar mai eficient (de exemplu, famotidina în locul cimetidinei);
- folosirea IPP;
- expluderea factorilor ulcerigeni (antiinflamatoare, fumat).

Tratamentul de prevenire a recidivelor și complicațiilor („de întreținere")

Tratamentul de întreținere s-a dezvoltat între anii 1980 și 1990; el era justificat de recidivele care afectau 60-80% dintre pacienții purtători de ulcer duodenal (168). Tratamentul de eradicare a *H. pylori* devenind astăzi consensual de primă intenție, cel de întreținere cu antisecretorii este limitat la ulcerele *H. pylori* negative sau ca urmare a eșecului de eradicare. Acest tratament își are, de asemenea, justificarea pentru simptomele de reflux cu sau fără esofagită, acompaniind ulcerul duodenal sau demascate după eradicare, ca și, preventiv, în cazuri selecționate (risc de sângerare, tratament cu AINS de lungă durată).

Tratamentul de întreținere este propus de manieră continuă la pacienții de peste 65 de ani, în caz de complicații anterioare, la ulceroșii cu boli concomitente necesitând anticoagulante sau AINS, sau la ulceroșii cu recidive iterative (>2/an). Priza unui tratament de întreținere poate fi sezonieră dacă ulcerul prezintă o periodicitate evidentă de acest tip.

Anti-H_2 și IPP sunt prescrișii la un dozaj zilnic de jumătate din dozele tratamentului de atac. Menținerea dozelor de atac ca tratament de întreținere nu crește rata remisiunilor (169).

IPP se dovedesc eficace la pacienții hipersecretori care nu răspund la ranitidină (165,170).

Sub un tratament continuu cu ranitidină 150 mg/zi rata de recidivă endoscopică se reduce cu timpul: ea este de 13-22% la un an, de 6-16% la 2 ani, de 5-12% la 3 ani și de 0-9% la 4 ani (171, 172). Sub ranitidină, 50% dintre recidivele endoscopice sunt asimptomatice (173).

Speranța de involuție sau de vindecare a bolii ulceroase după o anumită durată de tratament continuu care, după anumite studii, trebuie să depășească 5 ani, trebuie confirmată (174).

În principiu, eficacitatea unui tratament de întreținere nu persistă decât pe timpul cât este menținut.

Rezultatele celui mai lung studiu de urmărire arată posibilitatea de a menține în remisiune timp de 9 ani mai mult de 80% dintre ulceroșii duodenali sub tratament de întreținere cu ranitidină (fig. 11 A) (172).

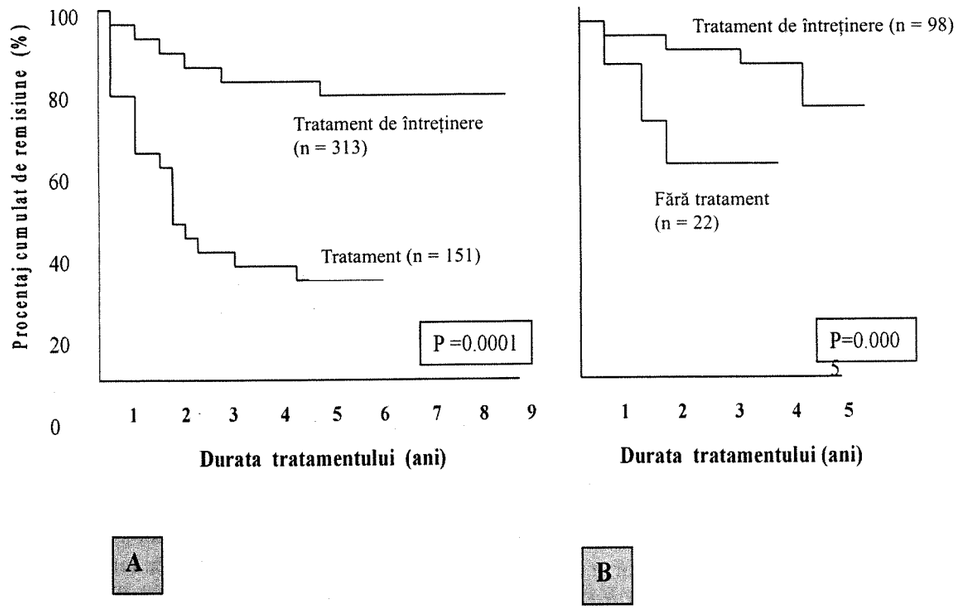
În afară de recidivele lezionale, tratamentul de întreținere cu ranitidină reduce, de asemenea, complicațiile ulceroase. O urmărire a ulceroșilor duodenali sub tratament continuu cu ranitidină găsește o rată cumulată de 1,9% de hemoragii digestive față de 12,4% la 5 ani fără tratament (fig. 11 C) (172).

Omeprazolul, la doza de 20 mg/zi sau la doza de 10 mg/zi, se dovedește mai eficace decât ranitidina 150 mg/zi: procentajul de pacienți ulceroși în remisiune simptomatică la un an este de 87 pentru omeprazol 20 mg/zi, de 71 pentru omeprazol 10 mg/zi și de 63 pentru ranitidină 150 mg/zi (175). Folosirea IPP în tratamentul de întreținere previne, de asemenea, complicațiile ulcerului duodenal.

În privința tratamentului de întreținere în ulcerul gastric, indicația nu este consensuală, studiile publicate sunt rare. Rata de recidivă a acestui ulcer în afară de tratament este de 50% la un an. Sub tratament de întreținere cu ranitidină procentajul de remisiune este de 94 la 2 ani și de 77 la 5 ani (fig. 11 B) (176). Tratamentul cu 20 mg/zi de omeprazol reduce rata de recidive la 2,2% la un an și aceeași doză, administrată la două zile, dă rezultate similare (177).

Consecințele reducerii cronice a acidității gastrice cu antisecretoare

Teoretic, aceste consecințe pot fi de natură hormonală, morfologică și bacteriologică.



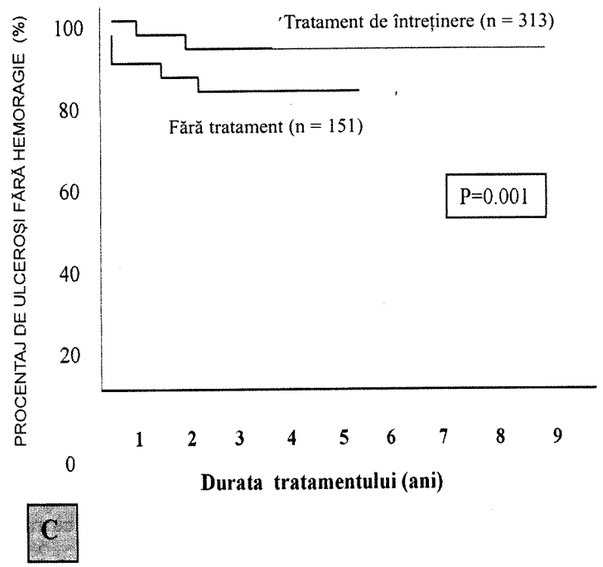


Fig. 11.
A. Nivelul cumulat de remisiune a ulcerelor duodenale sub tratament de întreținere cu ranitidină în comparație cu evoluția fără tratament (după o urmărire de 9 ani, 83% dintre pacienții sub tratament continuu sunt în remisiune) (152). B. Nivelul cumulat de remisiune a ulcerelor gastrice sub tratament de întreținere în comparație cu cel fără tratament (după o urmărire de 5 ani, 77% dintre pacienții sub tratament continuu sunt în remisiune) (156). C. Prevenirea hemoragiilor ulceroase prin tratament de întreținere (152).

Efecte hormonale

Hipergastrinemia depinde de importanța antisecreției și de starea mucoasei antrale. Hipergastrinemia apare din primele zile de tratament și revine la nivelul preterapeutic la 10 zile după oprirea tratamentului. În cursul tratamentului cu anti-H_2 nivelul mediu al gastrinemiei *à jeun* rămâne neschimbat, dar asistăm la o hipergastrinemie postprandială. În cursul tratamentului cu IPP asistăm în schimb la o hipergastrinemie moderată permanentă, mergând până la de 4 ori normalul la 3,7-11% dintre pacienții sub tratament (178). Studii longitudinale privind bolnavii sub omeprazol au constatat stabilizarea nivelului hipergastrinemiei în 3-4 luni pentru a forma un platou. În cazul unui tratament prelungit cu IPP este preferabil să se controleze nivelul gastrinemiei după câteva luni de tratament. Momentul în care tratamentul trebuie întrerupt sau redus în posologie este estimat la un nivel al gastrinemiei de 3-5 ori limita superioară a normalului; totuși, în cazul ulcerului duodenal, această eventualitate este rară și atitudinea de adoptat nu este clar definită.

Consecințe morfologice

Aceste consecințe sunt datorate hipergastrinemiei. Nu a fost dovedită până în prezent o creștere a masei de celule parietale. În schimb, hipergastrinemia induce o hiperplazie a celulelor argirofile fundice, prin creșterea activității mitotice, susceptibilă de a favoriza apariția tumorilor carcinoide.

Apariția de tumori carcinoide cu celule argirofile fundice la șobolanul tratat cu doze importante de omeprazol a condus la cercetări, de teamă că acest eveniment se poate produce și la om. Tumori carcinoide cu celule argirofile fundice au fost descrise la om numai în contextul hipergastrinemiei din gastrita atrofică tip Biermer și în gastrinomul asociat unei neoplazi, endocrine multiple de tip I. La pacienții sub omeprazol în tratament prelungit, 7% au o hiperplazie de celule argirofile fundice, iar densitatea acestor celule o depășește cu 20% pe cea notată înainte de tratament (178). Studii recente privind tratamentul de lungă durată cu lansoprazol la ulceroșii duodenali nu au constatat apariția displaziei celulelor endocrine fundice după 2-3 ani de tratament, chiar dacă densitatea celulelor argirofile fundice a fost ușor crescută (165,170).

Gastrita fundică atrofică

Gastrita atrofică sub tratament de lungă durată cu IPP a fost atribuită accelerării istoriei naturale a infecției cu *H. pylori.* Inițial antrală, infecția se extinde către mucoasa fundică, din cauza reducerii secreției acide. La pacienții *H. pylori* pozitivi tratați pe lungă durată (5 ani în medie) cu omeprazol pentru esofagită, rata de apariție a unei gastrite atrofice fundice era de 6% pe an. În schimb, la pacienții *H. pylori* negativi acest fenomen era foarte rar observat (179).

Cu toate că, în anumite studii (178,180,181), nu a fost observată o proliferare a celulelor argirofile fundice sub tratament de întreținere decât în asociere cu leziunile de gastrită atrofică și *H. pylori,* menționăm că totuși în alt studiu (182) creșterea densității de celule argirofile fundice a fost întâlnită în afara oricărei gastrite atrofice fundice, în majoritatea cazurilor.

Remarcabila toleranță la antisecretoare în tratament de întreținere permite utilizarea lor fără efecte adverse notabile. Totuși, o anumită modificare a fiziologiei gastrice impune vigilență și un control periodic al gastrinemiei.

Efectele asupra statusului bacterian și micologic gastrointestinal

Secreția gastrică acidă reprezintă o barieră de apărare contra germenilor patogeni. Sub antisecretoare a fost observată o proliferare a bacteriilor intragastrice când pH-ul este mai mare de 3. Un alt subiect de circumspecție în folosirea antisecretoarelor a fost creșterea nivelului de nitriți intragastrici provenind din transformarea nitraților alimentari de către bacterii. Nu este totuși demonstrat că această creștere sub antisecretoare a bacteriilor și nitriților este însoțită sistematic de o creștere ale nitrozaminelor potențial cancerigene.

Profilaxie

Profilaxia primară

Vizează interceptarea și eliminarea factorilor de risc ulcerogeni.

Principala direcție de acțiune este reprezentată de scăderea ratei infecției cu *H. pylori,* aflată în strânsă legătură cu standardele socioeconomice și condițiile sanitare. Vacinarea poate reprezenta o perspectivă într-un viitor apropiat.

Evitarea medicamentelor „ulcerogene" și, în special, a antiinflamatoarelor nesteroidiene reprezintă o altă direcție de acțiune.

Profilaxia secundară

Vizează prevenirea recidivelor ulceroase. Strategia profilaxiei secundare cuprinde tratamentul corect al bolii ulceroase și prevenirea recăderilor, prin adoptarea schemelor terapeutice menționate la tratamentul de întreținere.

Manipularea corectă a mijloacelor farmacologice disponibile astăzi realizează, de asemenea, și o profilaxie a complicațiilor.

Bibliografie

1. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K et al. Helicobacter pylori infection rate in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. American J of Gastroenterology 1999; 94: 1843-1840.

2. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad hoc commitee on practice parameters of the American college of gastroenterology. Am J Gastroenterol, 1998; 93,12: 2330-2338.

3. Mignon M, Penston JG, Deltenre M et al. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at turning point ? Gastroenterol Int, 1994; 7: 95-113.

4. Poynard T. Incidence, prévalence, morbidité et mortalité de la maladie ulcéreuse duodénale en France. Rev. Prat, 1992; 42:7-11.

5. Kurata Jh, Nogawa AN. A meta-analysis of risk factors for peptic ulcer: nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. J Clin Gastr, 1997; 24: 2-17

6. Walsh JH. GI beyond the centennial: will peptic ulcer be a disease of the past ? In: *Spring postgraduate course Syllabus* Washington. AGA, 1997; 51-55

7. Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. Gut, 1996; 38: 822-825.

8. Rosenstock SJ, Joregensen T. Prevalence and incidence of peptic disease in a Danish Country – a prospective cohort study. Gut, 1995; 36: 819-824.

9. Le Loët X, Kahan A, Tebib J et al. Tolérance gastrique et duodénale endoscopique du célécoxib, inhibiteur spécifique de la COX2, versus diclofénac dans la polyarthrite rheumatoïde, en phase III. Rev. Rhum Mal Osteoartic, 1998; 65: A 816.

10. Borén T, Falk P, Roth KA et al. Attachment of Helicobacter pylori infection to human gastric epitheium mediated by blood group antigens. Science, 1993; 262:1892-5.

11. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Genetic and life style determinants of peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen Male Study. Scand J Gastroenterol, 1999; 34: 12-7.

12. Raiha I, Kemppainen H, Kaprio J et al. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. Arch Intern Med, 1998; 158: 698-704.

13. Pospai D, Vissuzaine C, Vatier J, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère de Helicobacter pylori. EMC Gastroentérologie, 1997; 9-020-A10.

14. Valle J, Kekki M, Sipponen P et al. Helicobacter infection: Pathogenesis in patients with gastritis 32-year follow-up. Scand J of Gastroenterology, 1996; 31: 546-550.

15. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology, 1996; 110: 1244-1252.

16. Penston GJ. Review article: clinical aspects of H. pylori eradication therapy in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 469-486.

17. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE et al. Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven years follow-up. Lancet, 1994; 343: 258-260.

18. van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Köycü B et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of Helicobacter pylori: A prospective long-term follow-up study. Gastroenterology, 1997; 113: 1082-1086.

19. Bytzer P. Eradication of H. pylori or long-term acid suppression in duodenal ulcer: a double-blind, randomized trial with a two-year follow-up. Digestion, 1998; 59 (suppl 3): A4.

20. Parente F, Bargiggia S, Maconi G et al. Continuous maintenance with low-dose lansoprazole versus H. pylori eradication in the prevention of duodenal ulcer recurrence. Hepatogastroenterology,1998; 45: 990-993.

21. Lamouliatte H, Florent Ch, Vicari F et al. Recurrence of duodenal ulcer during 12 month follow-up period after cure of Helicobacter pylori infection. Gut, 1997; 41: A166.

22. Wong BCY, Lam SK, Lai KC et al. Triple therapy for Helicobacter pylori eradication is more effective than long-term maintenance antisecretory treatment in the prevention of recurrence of duodenal ulcer: a prospective long-term follow-up study. Aliment Pharmacol Ther, 1999; 13: 303-311.

23. McColl KEL, El-Nujumi AM, Chittajallu RS et al. A study of the pathogenesis of Helicobacter Pylori negative chronic duodenal ulceration. Gut, 1993; 34: 762-768.

24. Sipponen P, Kekki M, Seppälä K, Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 103-118.

25. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. The role of H. pylori infection in the pathophysiology of duodenal ulcer disease. J Physiol Pharmacol, 1997; 48: 287-295.

26. Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. Gastroenterology, 1997; 113: 1983-1991.

27. Jenks PJ, Mégraud F, Labigne A. Clinical outcome after infection with Helicobacter pylori does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island. Gut, 1998; 43: 752-758.

28. Miehlke S, Bayerdörffer E, Lehn N et al. Severity of gastritis predicts duodenal ulcer relapse. Scand J Gastroenterol, 1996; 31: 856-862.

29. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R et al. Clinical relevance of the cag A, vac A and ice A status of Helicobacter pylori. Gastroenterology, 1998; 115: 58-66.

30. Go MF, Graham DY. Presence of the cag A gene in the majority of Helicobacter pylori stains is independent of whether the individual has duodenal ulcer or asymptomatic gastritis. Helicobacter, 1996; 1: 107-111.

31. McColl KEL, El-Omar E, El-Nujumi A et al. H. pylori-induced disturbance of gastric acid secretion is unrelated to bacterial cag A status. Gut, 1995; (suppl. 1), 37: A329.

32. Bommelaer G, Bruley des Varannes S, Fléjou JF et al. Statut Cag A et virulence des souches d'Hp: résultants d'une étude multicentrique prospective nationale. Groupe de réflexions stratégique en gastroentérologie 1999. Gut. 1999; 45(5): A60.

33. Weigert N, Schaffer K, Schusdziarra V, Classen M. Gastrin secretion from primary cultures of rabbit antral G cells: stimulation by inflammatory cytokines. Gastroenterology, 1996; 110: 147-154.

34. McHenry L, Vuyuru L, Schubert ML. Helicobacter Pylori and duodenal ulcer disease: the somatostatin link ? Gastroenterology, 1993; 104: 1573-75.

35. Odum L, Petersen HD, Andersen IB et al. Gastrin and somatostatin in Helicobacter infected antral mucosa. Gut, 1994; 35: 615-618.

36. Moss SF, Legon S, Bishop AE et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. Lancet, 1992; 340: 930-932.

37. Gibbons AH, Legon S, Calam J. Effect of H. pylori on expression of somatostatin mRNA in the gastric antrum and corpus. Gastroenterology, 1997; 112: 1940-1947.

38. Beales I, Calam J, Post L et al. Effect of transforming growth factor alpha and interleukine 8 on somatostatin release from canine fundic D cells. Gastroenterology, 1997; 112: 136-143.

39. Feldman M, Richardson CT. Total 24-hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effect of Cimetidine and parietal cell vagotomy. Gastroenterology, 1986; 90: 540-544.

40. Pfeiffer A, Krömer W, Friemann J. Muscarinic receptors in gastric mucosa are increased in peptic ulcer disease. Gut, 1995; 36: 813-819.

41. Mignon M, Pospai D. Rôle de la sécrétion acide dans la pathogénie de la maladie ulcereuse duodenale. Gastroenterol Clin Biol, 1996; 20: S14-S21.

42. Baron HJ, Logan RPH. Helicobacter and duodenal ulcer: The debate. Proc R Coll Physicians Edinb, 1994; 24: 21-36.

43. Mignon M, Rigaud D, Vatier J. Rôle des sécrétion gastriques exocrines dans l'ulcérogenèse. In: Lewin MJM, Mignon M. *La muqueuse gastrique et ses sécrétions.* Maury SA, Malesherbes France, 1985: 177-187.

44. Sobhani I, Bado A, Cherifi Y, Pospai D, Mignon M. Helicobacter pylori stimulates gastric acid secretion via Platelet activating factor. J Physiology Pharmacol, 1996; 46: 177-185.

45. Courillon-Mallet A, Launay JM, Roucayrol AM et al. Helicobacter pylori infection: physiopathological implication of N a-métyl-histamine. Gastroenterology, 1995; 108: 959-966.

46. Beil W, Birkholtz C, Wagner S, Sewing KF. Interaction of H. pylori and its fatty acids with parietal cells and gastric H^+/K^+ - ATP ase. Gut, 1994; 35:1176-1180.

47. Jablonowski H, Hengels KJ, Kraemer N et al. Effects of Helicobacter pylori on histamine and carbachol stimulated acid secretion by human parietal cells. Gut, 1994; 35: 755-757.

48. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA et al. Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. Gut, 1993; 34: 1060-1065.

49. Gillen D, El-Omar EM, Wirz AA et al. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from Helicobacter pylori-infected healthy subjects. Gastroenterology, 1998; 114: 50-57.

50. El-Omar E, Penman I, Ardill JES et al. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995; 109: 681-691.

51. Cox AJ. Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. Arch. Pathol, 1952; 54: 407-422.

52. Card WI, Marks IN. The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and the parietal cell mass. Clin Sci, 1960; 19: 147-163.

53. Testino G, Sumberaz A, Cornaggia M. The parietal cell mass and acid secretion: Hp does not induce changes in the course of a duodenal ulcer. Minerva Med, 1995; 96: 523-526.

54. Lanas AI, Remacha B, Esteva F, Sainz R. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. Gastroenterology, 1995; 109: 1124-1133.

55. Merrouche M, Mignon M, Rigaud D et al. Conséquences de l'acidification antrale et duodénale sur le débit acide, la réponse gastrinique et la vidange gastrique chez l'ulcéreux duodénal et le sujet normal. Gastroenterol Clin Biol, 1985; 9: 902-913.

56. Hamlet A, Olbe L. The influence of H. pylori infection on postpramdial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans. Gastroenterology, 1996; 111: 391-400.

57. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease* 6th edition WB Saunders Company 1998: 621-678

58. Di Mario F, Ferrana M, Vianello F et al. One year monitoring of Helicobacter pylori eradication by serum pepsinogen A and C. Gut, 1995; 37, (suppl.1): A 227.

59. Testino G, Sumberaz A, Bastardini R et al. Total pepsin activity in gastric juice in prepyloric gastric ulcer and duodenal ulcer: H. pylori influence. Gastroenterology; 1995; 108, (suppl 4): A239.

60. Drake IM, Mapstone NP, Schorah CJ et al. Reactive oxygen species activity and lipid peroxidation in H. pylori associated gastritis: relation to gastric mucosal ascorbic acid concentration and effect of H. pylori eradication. Gut, 1998; 42: 768-771.

61. Konturek SK, Konturek PC. Role of nitric oxide in the digestive system. Digestion, 1995; 56: 1-13.

62. Rachmilewitz D, Karmeli F, Eliakim R et al. Enhanced gastric nitric oxide synthease activity in duodenal ulcer patients. Gut, 1994; 35: 1394-1397.

63. Wilson KT, Ramanujan KS, Mobley HLT et al. Helicobacter pylori stimulates inductible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line. Gastroenterology, 1996; 111:1524-1533.

64. Pasquier CM, Vatier J, Poitevin Ch et al. Assesement of mucus glycoproteins erosion by measurement of sialic acid and gastric secretion: Pathophysiologic and therapeutic aspects. J Clin Gastroenterol, 1991; 13 (suppl. 1): 22-31.

65. Hills BA. Gastric mucosal barrier: evidence for Helicobacter pylori ingesting gastric surfactant and deriving protection from it. Gut, 1993; 34: 588-593.

66. Hogan DL, Ainsworth MA, Isenberg IJ. Review article: Gastroduodenal bicarbonate secretion. Aliment Pharmacol Ther, 1994; 8: 475-488.

67. Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A et al. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of Helicobacter pylori and duodenal structure and function in humans. Gastroenterology. 1996; 110: 705-716.

68. Tarnawski A, Jones KM, Sekhon S, Sarfeh IJ. Molecular basis for angiogenesis in injured gastric mucosa. Role of bFGF, VEGF and Ras gene activation. Digestion, 1998; 59 (suppl 3): A4.

69. Walker MM, Dixon MF. Gastric metaplasia: its role in duodenal ulceration. Alimen Pharmacol Ther, 1996; 10: 119-128.

70. Carrick J, Lee A, Hasell S et al. Campylobacter Pylori, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: Possible role of fonctional heterotopic tissue in ulcerogenesis. Gut, 1989; 30: 790-797.

71. Wyatt JI. Helicobacter pylori, duodenitis and duodenal ulceration. In : Rathbone BJ, Heatley RV eds. *Helicobacter pylori and gastrointestinal disease*. 2nd ed Oxford: Blackwell, 1992: 140-149.

72. Pospai D, Vissuzaine C, Mignon M. No gastric metaplasia no duodenal ulcer. Digestion, 1998; 59 (suppl 3): A7.

73. Harris AW, Gummet PA, Walker MM et al. Relation between gastric acid output, H. pylori, and gastric metaplasia in the duodenal bulb Gut 1996; 39: 513-520.

74. Khulusi S, Badve S, Patel P et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of

Helicobacter pylori, gastric acid and ulceration. Gastroenterology, 1996; 110: 452-458.

75. Pospai D, Sobhani I, Mignon M. Maladie ulcereuse duodénale et gastrique non compliquée pg 299-346. In *Traité de gastroenterologie*. JC Rambaud Edition Médecine Science Flammarion 2000.

76. Pospai D, Radu B, Vissuzaine C, Mignon M. Gastric metaplasia in duodenum reduces with duodenal ulcer stable spontaneous remission beyond one year Gut, 1999; 45: A96.

77. Bode G, Malfertheiner P, Mader U et al. Fine structure of active and healed duodenal ulcer. Am J Gastroenterol, 1991; 86: 179-186.

78. Kühl P, Baczako K, Nilius M, Malfertheiner P. How does gastric metaplasia in duodenum differ from gastric epithelium ? Gut, 1995; 37 (suppl 1): A29.

79. Pospai D, Vissuzaine C, Merrouche M, Mignon M. Helicobacter duodénal: rôle dans l'activité de l'ulcère duodénal ? Gastroenterol Clin Biol, 1997; 21: A73.

80. Hamlet A, Thoreson A, Nilsson O et al. Duodenal Helicobacter pylori infection differs in cag A genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. Gastroenterology, 1999; 116: 259-268.

81. Noach LA, Rolf TM, Bosma NB et al. Gastric metaplasia and Helicobacter Pylori infection. Gut, 1993; 34: 1510-1514.

82. Kim N, LimSH, LeeKH, Choi SE. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on gastric metaplasia in patients with duodenal ulcer. J Clin Gastroenterol, 1998; 27: 246-252.

83. Radu B. Thèse pour doctorat en médecine. Métaplasie gastrique dans le bulbe duodénal: étude d'une cohorte de 530 patients ulcéreux duodénaux, dyspeptiques non ulcéreux et controles. Pierre et Marie Curie – Paris VI. Directeur de thèse Dr. Pospai Dan.

84. Rhodes J. Etiology of gastric ulcer. Gastroenterology 1972; 63: 171-182.

85. Johnson AG, McDermott SJ. Lysolecithin: a factor in the pathogenesis of gastric ulceration ? Gut 1974; 15: 710-713.

86. Maaroos HI, Salupere V, Uibo R et al. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients. Scand J Gastroenterol, 1985; 20: 198-204.

87. Scheiman JM. NSAIDs, cytoprotection and gastrointestinal injury. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 279-288.

88. Brooks PM, Day RO. Non-steroidal inflammatory drugs: differences and similarities. N Engl J Med 1991; 324: 1716-1725.

89. Lartigue S, Corrion F, Bernades P et al. Effect of enprostil on the healing and the recurrence of duodenal ulcer. Comparison with ranitidine. Gastroenterol Clin Biol, 1994; 18: 617-622.

90. Lohr JM, Nelson JA, Oldsone MB. Is herpes simplex associated with peptic ulcer disease ? J Virol 1990; 64: 2168-2170.

91. Pospai D, Bonnet R, Mignon M. Ulcères gastroduodénaux indolents (asymptomatiques). Quelle importance clinique ? Quel traitement ? Rev Med Suisse Romande, 1992; 112: 981-988.

92. Renard P, Minault S. Incidence of duodenal ulcer in the urban population of Reims. Gastroenterology, 1991; 100 (suppl 5): A16.

93. Clinch D, Banerjee AK, Ostick G. Absence of abdominal pain in early patients with peptic ulcer. Age Ageing, 1984; 13: 120-123.

94. Jorde R, Burhol PG. Asymptomatic peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol, 1987; 22: 129-134.

95. Raab M, Said S. Long term results of highly selective vagotomy for the treatment of duodenal ulcer. Hepatogastroenterol, 1989; 36: 357-362.

96. Pounder R. Silent peptic ulceration. Deadly silence or golden silence ? Gastroenterology, 1989; 96: 626-631.

97. Penston JG, Wormsley KG. Asymptomatic duodenal ulcer occuring during maintenance treatment with ranitidine. Aliment Pharmacol Ther, 1990; 4: 569-576.

98. Maratka Z. Terminology, definition and diagnosis criteria in digestive endoscopy. Ed. Normen Verlag, 1990.

99. Conférence de Consensus. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure de l'Helicobacter pylori. Texte des experts et du groupe de travail bibliographique. Conclusions et recommandations du jury. Gastroenterol Clin Biol, 1996; 20: S1-S166.

100. Sutton FM. Diagnosis of H. pylori infection. Infect Med, 1998; 15: 331-336.

101. Doll R, Friedlander P, Pygott F. Dietetic treatment of peptic ulcer, Lancet, 1956; 1: 5-9.

102. Rydning A. Dietary fibre and peptic ulcer, Scand J Gastroenterol, 1987; 22 (suppl 129): 232-240.

103. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Parente F et al. Medical treatment of duodenal ulcer: Present status. In: *Topics in peptic ulcer disease.* Bianchi Porro G, Bardhan KD (eds), Raven Press, New York, 1987; 35-68.

104. Jaup BH, Cronstedt J, Dotevall G et al. Pirenzepine, versus cimetidine in duodenal ulcer treatment, Scand J Gastroenterol, 1985; 20: 183-188.

105. Dammann HG, Dreyer M, Wolf N et al. Einmal abendliche Gabe des neuen antimuskarinicums telezepin in der therapie des akuten ulcus duodeni: Ergebnisse einer randomiserten doppelhlinden, Vergeichsstudie verms pirenzepin Z Gastroenterol, 1989; 27: 203-206.

106. Schenberg DA, Herlong HF. Gastrointestinal agent. In: *Manual of drug therapy,* Schenberg DA (ed), Raven Press, 1985; 78-96.

107. Kager L, Lindberg G, Nilsson LH et al. The effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing, relief of symptoms and incidence of adverse events in the treatment of duodenal ulcer patients. Hepato-Gastroenterology, 1991; 4: 287-290.

108. Hunt RH, Howden CW, Jones DB et al. The corelation between acid suppresion and peptic ulcer healing. Scand J Gastroenterol, 1986; 21 (suppl 125): 22-29.

109. Sharma BW, Walt RP, Paunder RE et al. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hours decrease of intragastric acidity. Gut, 1984; 25: 957-964.

110. Barradell LB, Faulds D, McTavish D. Lansoprazole: a revue of its pharmacodynamic and pharmacokynetic properties and its therapeutic efficacy in acid related disorders. Drugs, 1992; 44 (22): 225-250.

111. Andreica V, Dumitrașcu D, Freisler G et al. Treatment of gastric and duodenal ulcer with misoprostol. Mechanism of action. Clujul Medical, 1990; 3-4: 213-218.

112. Tarnawski A, Hollander D, Cergely H. Cytoprotective drugs. Focus on essential fatty acids and sucralfate. Scand J Gastroenterol, 1987; 22 (suppl 127): 39-43.

113. Glise H, Carling L, Hallerback B et al. Treatment of acute duodenal ulcer – a Sweden multicenter study. Scand J Gastroenterology, 1987; 22 (suppl 127): 61-66.

114. Mégraud F, Lamouliatte H. Helicobacter pylori. Edition Elsevier Volume 1: 1996 Volume 2: 1997.

115. van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of the world literature. Helicobacter, 1996; 1: 6-19

116. Huang JQ, Chiba N, Wilkinsan JM et al. Which combination therapy can eradicate more than 90% Helicobacter pylori infection ? A meta-analysis of amoxicillin, metronidazol, tetracyclin and clarithromycin containing regimens. Gastroenterology, 1997; 112: A19.

117. Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med, 1993; 328: 308-312.

118. Lind T, Veldhulyzen van Zanten SJO, Unge P et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials. The MACH I study. Helicobacter 1997; 1: 31-45.

119. Veldhuyzen van Zanten SJO, Bradette M, Farley A et al. The DU-MACH study: eradication of Helicobacter pylori and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther, 1999; 13: 289-295.

120. Lind T, Megraud F, Unge P et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. Gastroenterology, 1999; 116: 248-53

121. Mafertheiner P, Bayerdörffer E, Diete U et al. The GU-Mach study: Eradication of Helicobacter pylori, ulcer healing and relapse in gastric ulcer patients. Omeprazole and clarithromycin in combination with either amoxicillin or metronidazole. Gut, 1997; 41(suppl 1): A97.

122. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD et al. Lansoprazole Helicobacter Study Group. One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicentre comparative study. Gut, 1997; 41: 735-739.

123. Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S et al. Short-term low-dose pantoprazole-based triple therapy for cure of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 731-734.

124. Laine L, Estrada B, Trujillo M et al. Randomised comparison of differing periods of twice a day triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 1029-1033.

125. Moayyedi P, Topkins DS, Shanachan K. Comparison of one and two weeks of lansoprazole, amoxycillin and clarithromycin in eradicating Helicobacter pylori. Helicobacter. 1996; 1: 71-74.

126. Révision 1999 de la Conférence de consensus 1995 Helicobacter pylori. Textes des experts Conclusions et recommandations du groupe de travail. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: C1-C95.

127. Sung JJY,Chung SCS, Ling TKW et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. N Engl J Med, 1995; 332: 139-142.

128. Hosking SW, Ling TKW, Chung SCS et al. Duodenal ulcer healing by eradication of Helicobacter pylori without antiacid treatment: randomised controlled trial. Lancet, 1994; 343: 508-510.

129. De Boer WA, Driessen WMM, Potters HVP, Tytgat GNJ. Randomised study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol, 1994; 89: 1994-1997.

130. Bidault-Mazel C et CREGG. Poursuite du traitement anti-sécrétoire après éradication de H.pylori chez l'ulcéreux duodénal. Groupe de réflexion stratégique en gastroentérologie. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: C1-C95.

131. Bretagne JF. Traitement médical de la maladie ulcéreuse gastrique en dehors de l'urgence. Gastroenterol Clin Biol, 1996; 20: S73-80.

132. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W et al. Helicobacter pylori eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. Gastrointest Endosc, 1995; 41: 5-7.

133. Labenz J, Börsch G. Role of helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapses. Digestion, 1994; 55: 19-23.

134. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A et al. Eradication of Helicobacter pylori reduces possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc, 1995; 41: 1-4.

135. Salandin S, Dal Bo N, Grassi SA et al. Eradication of H. pylori infection in preventing duodenal ulcer bleeding: One year interim report in a prospective five-year study. Gut, 1996; 39 (suppl 2): A28.

136. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC et al. Treatment of H. pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol, 1993; 28: 939-942.

137. Santander C, Gravalos RG, Gomez-Cedenilla A et al. Antimicrobial therapy for Helicobacter pylori infection versus long term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: Prospective non randomized trial on 125 patients. Am J Gastroenterol, 1996; 91: 1549-1552.

138. Macri G, Milani S, Surrenti E et al. Eradication of Helicobacter Pylori decreases the rate of duodenal ulcer recurrence and rebleeding. Gut, 1996; 39 (suppl 3): A143-A144.

139. Pazzi P, Dalla Libera M, La Froscia A et al. Helicobacter pylori eradication reduces rebleeding rate in peptic ulcer disease. Gastroenterology, 1996; 110: A224.

140. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R et al. Helicobacter pylori and digestive hemorrhage due to duodenal ulcer: the prevalence of the infection, the efficacy of 3 triple therapies and the role of eradication in preventing a hemorrhagic recurrence. Med Clin (Barc), 1999; 112: 161-165.

141. Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. Arch Intern Med, 1995; 155: 922-928.

142. O'Brien B, Goeree R, Mohamed AH, Hunt R. Cost-effectiveness of Helicobacter pylori eradication for the long-term management of duodenal ulcer in Canada. Arch Intern Med, 1995; 155: 1958-1964.

143. Imperiale TF, Speroff T, Cebul RD, McCullough AJ. A cost analysis of alternative treatments for duodenal ulcer. Ann Intern Med,1995; 123: 665-672.

144. Bodger K, Daly MJ, Heatley RV. Clinical economics review: Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther, 1997; 11: 273-82.

145. Unge P, Jonsson B, Stalhammar NO. The cost effectiveness of Helicobacter pylori eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal ulcer patients in Sweden. Pharmacoeconomics, 1995; 8: 410-27.

146. Briggs AH, Sculpher MJ, Logan RP et al. Cost effectiveness of screening for and eradication of Helicobacter pylori in management of dyspeptic patients under 45 years of age. Br Med J, 1996; 312:1324-1325.

147. Jonas C, De Reuch M, Otero J et al. Hp eradication is not the end of the story: a follow-up questionnaire. Gastroenterology, 1999; 116: A201.

148. Ragunath AS, Chia P, Musil Y et al. Symptomatic recurrence after successful eradication of Helicobacter pylori in patients on long term anti-secretory drugs in the community: a 18-month follow-up study. Gut, 1997; 41(suppl 3): A52.

149. Bretagne JF, Caekaet A, Bartélémy P et al. Evolution symptomatique après éradication de Hélicobacter pylori: suivi à un an d'une cohorte de 258 patients avec ulcère duodénal ou DNU. Gastroenterol Clin Biol, 1998; 22: A87.

150. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastrooesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for H. pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (1): 45-51.

151. Labenz J, Blum A L, Bayerdörffer E et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology, 1997; 112: 1442-1447.

152. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease ? Am J Gastroenterol 2000; 95(4): 914-20.

153. Shiotani A, Nishioka S. Esophagitis, gastritis and duodenitis provoked by cure of Helicobacter pylori infection. Nippon Rinsho 1999; 57(1): 191-5.

154. Goto T, Hisiki S Tanaka M et al. Erosive duodenitis after eradication therapy for Helicobacter pylori. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1999; 96(1): 14-20.

155. Tepes B, Kavcic B, Gubina M, Krizman I. A four-year follow-up of duodenal ulcer patients after Helicobacter pylori eradication. Hepatogastroenterology 1999; 46(27): 1746-50.

156. Tavakoli M, Prach AT, Malek M et al. Decision analysis of histamine H_2-receptor antagonist maintenance therapy versus H. pylori eradication therapy: a randomised controlled trial in patients with continuing pain after duodenal ulcer. Pharmacoeconomics 1999; 16 (4): 355-65.

157. Pospai D, Vallot T. Conduite à tenir devant une récidive d'ulcère duodénal après éradication d'Hélicobacter pylori Gastroentérologie 2000; septembre: 5-8.

158. Cammarota G, Papa A, Cianci R et al. Three-day antibiotic therapy with azithromycin and tinidazole plus lansoprazole or pantoprazole to cure H. pylori infection: a pilot study. Eur J Gastroenterol 1999; 11: 247-50.

159. Liu WZ, Xiao SD, Shi Y et al. Furazolidone - containing short-term triple therapies are effective in the treatment of H. pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 317-22.

160. Louw JA, Zak J, Lucke W et al. Triple therapy with sucralfate is effective as therapy containing bismuth in eradicating Helicobacter pylori and reducing duodenal ulcer relapses rate. Scand J Gastroenterol, 1992; 191: 28-31.

161. Sandor Z, Nagata M, Kusstatscher S, Szabo S. Stimulation of mucosal glutathione and angiogenesis: new mechanisms of gastroprotection and ulcer healing by sucralfate. Scand J Gastroenterol, 1995; 210: 19-21.

162. Auriemma L, Signorelli S, Minola E et al. The role of tetracycline in the retreatment after H. pylori eradication failure. Gastroenterology 2000; 118: A492.

163. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL et al. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcer, eradicating H. pylori and reducing ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 251-261.

164. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression of duodenal ulcer ? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. Gastroenterology, 1990; 99: 345-351.

165. Brunner G, Arnold R, Hennig U, Fuchs W. An open trial of long-term therapy with lansoprazole in patients with peptic ulceration resistant to extended high-dose ranitidine treatment. Aliment Pharmacol Ther, 1993; 7: 51-55.

166. Avsar E, Kalayci C, Tozun N et al. Refractory duodenal ulcer healing and relapse: comparison of omeprazole with Helicobacter pylori eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996; 8: 449-452.

167. Harris AW, Gummett PA, Phull PS et al. Recurrences of duodenal ulcer after Helicobacter pylori eradication is related to high acid output. Aliment Pharmacol Ther, 1997; 11: 331-334.

168. Mignon M, Ruszniewski P, Pappo M et al. Traitement des pousées ou traitement préventif des récidives dans la maladie ulcéreuse duodenale ? Etude contrôlée en double aveugle d'une prise quotidienne de ranitidine 150 mg pendant un an. (GEMUD) Gastroenterol Clin Biol, 1990; 14: 732-738.

169. McDougle AMA, Lancaster-Smith MJ, Higson DL. Ranitidine maintenance therapy in prevention of duodenal ulceration. A comparison of 150 mg at night with 300 mg at night. Aliment Pharmacol Ther, 1995; 9: 287-291.

170. Hirschowitz B.I., Mohnen J., Shaw S. Long-term treatment with lansoprazole of patients with duodenal ulcer and basal acid output of more than 15 mmol/h. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 497-506.

171. Ruszniewski P, Slama A, Papo M, Mignon M. Two year maintenance treatment of duodenal ulcer disease with ranitidine 150 mg: a prospective multicentre randomised study (GEMUD). Gut, 1993; 34:1662-1665.

172. Penston JG, Wormsley KG. Nine years of maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther, 1992; 6: 629-645.

173. Boyd EJ, Penston JG, Johnston DA, Wormsley KG. Does maintenance treatment keep duodenal ulcer healed ? Lancet, 1988; 11: 1324-1327.

174. Susi D, Neri M, Ballone E et al. Five years maintenance treatment with ranitidine. Effects on the natural history of duodenal ulcer disease. Am J Gastroenterol, 1994; 89: 26-32.

175. Festen HPM. Prevention of duodenal ulcer relapse by long-term treatment with omeprazole. Scand J Gastroenterol, 1994; 29: 39-41.

176. Penston JG, Wormsley KG. Long-term maintenance treatment of gastric ulcers with ranitidine. Aliment Pharmacol Ther 1990; 4: 339-55.

177. De Bona M, Bellumat A, Doglioni C, De Boni M. Ulcer relapse in gastric ulcer maintenance therapy with omeprazole: 12 month follow-up study. Gastroenterology, 1994; 106: A 68.

178. Lamberts R, Creutzfeldt W, Strüber HG et al. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. Gastroenterrology, 1993; 104: 1356-1370.

179. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med, 1996; 334: 1018-1022.

180. Eissele R, Brunner G, Simon B et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. Gastroenterology, 1997; 112: 707-717.

181. Diebold MD, Richardson S, Duchateau A et al. Factors influencing corpus argyrophil cell density and hyperplasia in reflux esophagitis patients treated with antisecretory drugs and controls. Dig Dis Sci, 1998; 43: 1629-1635.

182. Cadiot G, Vissuzaine C, Pospai D et al. Influence des traitements prolongés par inhibiteurs de la pompe à protons sur la gastrinémie et la muqueuse fundique. Gastroenterol Clin Biol, 1995; 19: 811-817.

COMPLICAȚIILE ULCERULUI GASTRODUODENAL

Nicolae Turdeanu

Boala ulceroasă, cu localizare duodenală sau gastrică, este o afecțiune cronică ce evoluează în pusee în cursul cărora pot surveni complicații cu un potențial grav și care au tendința de a recidiva.

Eficacitatea tratamentului medical în ulcerul gastroduodenal a făcut ca, la ora actuală, indicațiile chirurgicale să fie rezervate aproape numai complicațiilor: perforațiile, hemoragiile, stenozele.

Hemoragia

Ulcerul gastroduodenal (UGD) este cauza cea mai frecventă (40-50%) a hemoragiei digestive superioare (1); hemoragia digestivă este complicația cea mai frecventă (15-20%) a ulcerului gastroduodenal (1,2,3). În ultimii 20 de ani frecvența hemoragiei digestive prin ulcer este stabilă, cu toate că incidența bolii ulceroase s-a diminuat. După unii autori (1,2,3), există chiar o creștere procentuală a hemoragiei la populația în vârstă. Pentru ulceros, riscul anual de a prezenta o complicație hemoragică este în jur de 2,5% (4). Acest risc se dublează dacă pacientul a avut deja o hemoragie digestivă. Frecvența acestei complicații a rămas la același nivel procentual, cu toate tratamentele moderne disponibile și acesta, probabil, datorită unei creșteri a consumului de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (4).

Factori favorizanți

Sunt reprezentați în principal de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene a căror ingestie este întâlnită în 32-57% dintre ulcerele hemoragice. Ingestia antiinflamatoarelor crește riscul hemoragiei prin ulcer gastroduodenal de 2 până la 8 ori. Riscul crește odată cu vârsta (în principal peste 60 de ani), dacă există antecedente de ulcer gastroduodenal, dacă există o alterare recentă a stării generale sau un stres recent (mai puțin de o săptămână), sau dacă există o asociere de 2 antiinflamatoare nesteroidiene, sau asocierea AINS cu un corticoid (5). Alte medicamente considerate de risc sunt: aspirina, a cărei administrare este întâlnită în 11-30%, și anticoagulantele. Trebuie subliniat faptul că medicația „gastrotoxică" nu agravează prognosticul hemoragiei digestive. Prezența *H. pylori* este găsită în 71% din hemoragiile prin ulcer duodenal și în 61% din hemoragiile prin ulcer gastric. Eradicarea lui reduce considerabil riscul recidivei hemoragice.

Morfopatologie

Sursa hemoragiei condiționează prognosticul și evoluția spontană a hemoragiei și poate fi:

- hemoragie (din mucoasă) în pânză, dintr-o zonă de gastrită hemoragică periulceroasă sau chiar numai gastrită hemoragică cu leziuni minime ale mucoasei, fără orificiu vascular vizibil (soluții multiple de continuitate) în care șansele opririi spontane sau sub un tratament medical corect sunt mari;
- hemoragie prin erodarea unui vas arterial parietal ce aparține submucoasei, musculare sau subseroasei, din craterul sau marginea ulcerului (gravitate mai mare);

– hemoragie prin erodarea unei artere extraparietale, de exemplu artera gastroduodenală, artera coronară gastrică sau chiar artera splenică sau alte artere ale curburilor gastrice; în aceste cazuri ulcerul este calos și a depășit seroasa duodenală sau gastrică în urma remanierilor morfologice repetate, acestea având loc în procesul ciclic de extindere a ulcerației, urmată de vindecare; se creează astfel o fistulă angioterebrantă cu hemoragie rapidă, în cantitate mare, cu tendință la recidivă și cu puține șanse de a stăpâni hemoragia cu tratament conservativ.

Caracterele morfologice ale ulcerului pot influența hemostaza prin tratament medical, endoscopic sau chirurgical.

Sediul – localizarea postbulbară sau posterioară, pe mica curbură gastrică (diametrul ulcerului mai mare de 1-2 cm), pare să nu fie urmată de rezultate satisfăcătoare prin tratamentul endoscopic. În opoziție cu ulcerele cu exereză facilă (ulcerele bulbare anterioare, ulcerele antrale), cele cu exereză dificilă (subcardială) sau periculoase (ulcerele feței mediale sau posterioare ale bulbului, ulcerele postbulbare) au un risc deloc neglijabil, prin posibilitatea de lezare a elementelor pediculului hepatic sau a coledocului în 1/3 sa inferioară.

Vârsta ulcerului

Se individualizează:

– ulcerele relativ recente, cu marginile suple, neifiltrative și puțin aderente;
– ulcerele vechi, caloase, infiltrând organele din jur, cu disecție foarte dificilă; acestea sunt, din nefericire, cele care erodează în general vasele de calibru mare din apropiere.

Ulcerul peptic postoperatoriu reprezintă un caz particular în care hemoragia este una din complicațiile obișnuite. El este localizat în apropierea gurii de anatomoză (gastrojejunală sau gastroduodenală), mai frecvent pe ansa jejunală.

Tablou clinic

Este în funcție de cantitatea de sânge și rapiditatea pierderii sangvine, continuarea sau recidiva hemoragiei, starea ritmului cardiovascular.

Tabloul clinic cuprinde:

– semne de anemie acută;
– semne de exteriorizare prin hematemeză și melenă (cap. *Hemoragia digestivă superioară).*

Explorări diagnostice

În primele ore după hemoragie, numărul hematiilor și hematocritul pot rămâne la valori normale, datorită hemoconcentrației. Ulterior, prin refacerea volemiei pe seama lichidului interstițial, apar anemia și scăderea valorii hematocritului.

În zilele următoare hemoragiei, se instalează o ușoară creștere a azotului ureic în sânge (rareori crește peste 1 g‰), datorită resorbției proteinelor rezultate din digestia sângelui în intestin, deshidratării și dereglării funcției renale și scăderii eliminării azotate, uneori datorită insuficienței renale prin hipoxie.

Diagnostic pozitiv

Recunoașterea hemoragiei trebuie completată de aprecierea gravității, stabilirea continuării sau opririi hemoragiei și precizarea etiologiei sale (cap. *Hemoragia digestivă superioară).*

Continuarea sau repetarea hemoragiei cresc indicele de gravitate a hemoragiei. Cel mai evident semn clinic că hemoragia continuă este repetarea hematemezei sau/și a melenei. În absența acestora, vor fi luate în considerare și alte semne: persistența sau accentuarea semnelor de anemie acută sub transfuzie, lipsa de răspuns a tensiunii arteriale și a pulsului la transfuzia rapidă și corectă și chiar scăderea tensiunii arteriale în plină transfuzie. Sonda nazogastrică se impune imediat după internare atât pentru evacuarea sângelui, cât și pentru introducerea în stomac a unor substanțe terapeutice și supravegherea evoluției hemoragiei. Oprirea hemoragiei va fi sugerată de tendința de clarificare a aspiratului, care poate deveni chiar bilios (reflux duodenogastric). Reluarea hemoragiei sau intensificarea ei sunt semnalate de schimbarea aspiratului exteriorizat pe sondă, care devine din nou hemoragic.

Elemente de gravitate sunt reprezentate de vârstă (mai ales peste 60 de ani), boli asociate (hipertensiunea arterială, hepatita cronică, ciroza hepatică, arterioscleroza, discraziile sangvine).

Aprecierea continuării hemoragiei se poate face prin monitorizarea permanentă a tensiunii arteriale și a pulsului.

Diagnosticul etiologic presupune eliminarea altor cauze de hemoragie digestivă superioară și beneficiază de aportul esogastroduodenoscopiei.

Tratament

În afara măsurilor de reanimare, scopul tratamentului este oprirea hemoragiei și prevenirea recidivei. În caz de eșec al tratamentului medical și endoscopic (cap. *Hemoragiile digestive),* este indicat tratamentul chirurgical.

Tratamentul chirurgical este indicat:

– dacă hemoragia este masivă, asociată cu semnele șocului hemoragic, pierdere de sânge superioară valorii de 1500 ml în 24 de ore și transfuzie obligatorie pentru menținerea hematocritului și volemiei după restaurarea masei sangvine;
– dacă hemoragia recidivează după un interval liber;
– dacă ulcerul este inaccesibil unui tratament endoscopic sau după eșecul imediat al acestuia;
– după un succes inițial al tratamentului endoscopic, ca alternativă a unei a doua hemostaze endoscopice, în caz de persistență sau recidivă hemoragică, înainte ca transfuzia de sânge în 48 de ore să depășească 3000 ml sau 4000 ml, după cum vârsta este mai mare sau mai mică de 60 de ani; în acest caz, tratamentul chirurgical pare să fie preferabil la persoanele în vârstă, în cazul în care comorbiditatea este importantă și dacă hemoragia este masivă;
– dacă hemoragia persistă fără modificări hemodinamice, necesitând totuși administrarea a 1000 ml de sânge/24 de ore; continuarea unui tratament medical conservator (antiacide, fotocoagulare sau electrocoagulare) ar face ca intervenția chirurgicală să fie cu atât mai periculoasă, cu cât este mai tardivă, din cauza deperditiei proteice secundare hemoragiei;
– dacă endoscopia evidențiază un ulcer cu un diametru 2 cm pe fața posterioară a bulbului sau o sângerare arterială importantă (6);
– vârsta avansată a pacientului și dificultatea, pentru un motiv sau altul, de administrare a transfuziei.

Tratamentul chirurgical în hemoragia ulceroasă gastroduodenală poate avea o dublă intenție: tratamentul hemoragiei și, eventual, tratamentul simultan al bolii ulceroase.

Tratamentul hemoragiei

Ulcerul duodenal – hemostaza necesită o duodenotomie pentru expunerea și sutura leziunii. Închiderea duodenului se face prin duodenoplastie sau piloroplastie Finney. Dacă există un dubiu în ceea ce privește profunzimea suturii, se va face o colangiografie transveziculară pentru a verifica integritatea coledocului, mai ales în cazul când ulcerul este situat în porțiunea a doua a duodenului, în apropierea papilei. Dacă sutura simplă nu este suficientă, se poate încerca o hemostază indirectă, prin ligatura arterei gastroduodenale deasupra sau sub prima porțiune a duodenului.

În cazuri excepționale, se va recurge la o gastrectomie cu intenție de hemostază de necesitate, ce va îndepărta leziunea ulceroasă sau se va apela la gastrectomie de „excludere", în cazul ulcerelor postbulbare în care există un risc evident de a leza calea biliară principală.

Ulcerul gastric – se va executa o gastrotomie anterioară, abordul fiind ghidat prin reperarea aproximativă, făcută în cursul fibroscopiei preoperatorii. Dacă hemostaza directă pare realizabilă, se va face o excizie a ulcerului și a marginilor cu examen histopatologic, cunoscând posibilitatea confuziei cu un cancer gastric.

Uneori, în caz de ulcer gigant cu hemoragie foarte mare, numai gastrectomia hemostatică permite oprirea hemoragiei. Se va executa, în aceste cazuri, o gastrectomie atipică limitată.

Tratamentul chirurgical simultan al bolii ulceroase

Riscul spontan la complicații (hemoragie sau perforație) după un episod hemoragic ulceros cu un tratament ce nu a vizat boala ulceroasă este important.

În cazul deciziei chirurgicale, este indicat tratamentul simultan al bolii ulceroase, pentru că unele studii arată atât absența unor diferențe semnificative în mortalitate, cât și o morbiditate mai redusă prin absența recidivei (7), dacă se face un tratament radical al bolii, în comparație cu tratamentul conservator prin simpla sutură.

Tratamentul chirurgical trebuie să fie instituit precoce și să fie radical cu atât mai mult cu cât este vorba de pacienți cu risc crescut (7). Dacă este vorba de un *ulcer duodenal* se poate executa – în funcție de preferința chirurgului, starea pacientului și sediul ulcerului – o vagotomie tronculară + piloroplastie cu sutura ulcerului; o vagotomie posterioară + seromiotomie anterioară sau o gastrectomie cu ridicarea leziunii ulceroase.

O gastrectomie ce ridică leziunea ulceroasă este întotdeauna recomandată față de sutură, când ulcerul duodenal are un diametru 2 cm (8).

În cazul *ulcerului gastric* se poate face un tratament conservativ ce va consta într-o rezecție limitată sau un tratament radical printr-o gastrectomie 2/3 cu restabilirea tranzitului printr-o anastomoză Pean, aceste gesturi putând intra în cadrul unei eventuale gastrectomii de hemostază.

Factori ai recidivei hemoragice

Recidiva hemoragică variază în funcție de gravitatea inițială a hemoragiei și de criteriile morfologice, endoscopice. Afecțiunile concomitente duc la creșterea mortalității prin sporirea riscului recidivei hemoragice. Astfel, riscul recidivei hemoragice este de trei ori mai mare în cazul insuficienței hepatice, respiratorii, cardiace sau renale și ajunge la 40%, indiferent de gravitatea inițială a hemoragiei.

Gravitatea inițială a hemoragiei este dată de starea de șoc inițială (TA < 100 mm Hg), o deglobulinizare cu o Hb < 10 g%, de necesitatea unei transfuzii în primele 72 de ore (superioară sau egală cu 6 unități peste 60 de ani sau 8 unități sub 60 de ani), sau dacă hemoragia digestivă este relevată printr-o hematemeză cu sânge roșu, o rectoragie, sau dacă culoarea sângelui obținut pe sonda de aspirație gastrică este roșie sau nu putem clasifica lichidul de lavaj gastric.

Existența unui șoc inițial este asociată cu o recidivă hemoragică în 50% dintre cazuri, față de 2% în cazul absenței șocului (4).

Criteriile endoscopice de recidivă hemoragică sunt reprezentate de prezența stigmatelor de sângerare recentă a ulcerului. Astfel, sângerarea activă în jet sau în pânză corespunde unui risc de recidivă hemoragică de 50-85%, față de un vas sangvin nehemoragic care corespunde unui risc de 45% (2). Localizarea ulcerului pe fața posterioară a bulbului sau porțiunea verticală a micii curburi, mărimea ulcerului (diametru mai mare de 1 cm) sau un doppler arterial pozitiv sunt considerate criterii ale unei posibile recidive hemoragice (4).

Factorii prognostici și de recidivă

Cei mai studiați factori prognostici se adresează terenului, importanței hemoragiei, caracterelor endoscopice ale ulcerului și tratamentului. Mortalitatea globală este direct influențată de terenul pacientului și recidiva hemoragică. Astfel, mortalitatea crește o dată cu vârsta, ea fiind peste 10% după 60 de ani și sub 0,5% sub 60 de ani. (3). Din totalul deceselor 70% se înregistrează în rândul pacienților peste 60 de ani. În cazul recidivei hemoragice, 60% sunt întâlnite la pacienții peste 60 de ani, în timp ce sub 60 de ani recidiva hemoragică este sub 20% (4).

Necesitatea hemostazei chirurgicale în urgență nu cuprinde decât 8% dintre pacienții sub 60 de ani, în schimb peste 60 de ani o hemostază chirurgicală este necesară la 47% dintre pacienți (4). Comorbiditățile (insuficiența renală, cardiacă sau respiratorie, cardiopatia ischemică, ciroza, cancerul, hemopatia în curs de tratament, coagulopatia) constituie un factor de mortalitate. Mortalitatea pentru ulcerele hemoragice ce survin în cursul unei spitalizări pentru o altă cauză ajunge la 33%. Pe de altă parte, aceasta este legată de recidiva hemoragică și deci de factorii de risc ai recidivei hemoragice.

Perforația

Perforația ulceroasă este complicația cea mai severă în boala ulceroasă. Aproximativ 10% din ulcerele gastroduodenale se complică cu perforație, ea putând apărea la orice vârstă. Incidența maximă este situată în decada a patra și a cincea de vârstă, fiind cu mult mai mare la bărbat decât la femeie, în raport de 7:1. Ulcerele gastrice sau duodenale perforează în egală măsură. Prevalența perforațiilor ulceroase în absența oricărui tratament este cuprinsă între 6-11% pe o durată totală de viață a unei populații ulceroase sau cu o prevalență anuală calculată, de aproximativ 0,5% (4). Perforația este revelatorie pentru boala ulceroasă la aproape un caz din trei, survenind în primii ani ai evoluției. Factorii favorizanți sunt stresul, alcoolismul și antiinflamatoarele nesteroidiene. Perforația poate fi realizată de un ulcer acut, cronic sau postoperator. Ulcerul peptic postoperator care apare după anastomozele gastrojejunale realizează, prin perforația în organele cavitare vecine, fistula gastrojejuno-colonică.

Morfopatologie

Perforațiile gastrice sunt mai mari, fiind de obicei vorba de ulcere caloase vechi, situate mai ales pe mica curbură sau juxtapiloric.

În caz de perforație în peritoneul liber orificiul de comunicare se află:

– pe fața anterioară a D_1;

– pe porțiunea anterioară a micii curburi gastrice.

Rezultatul este scurgerea conținutului duodenal sau gastric în marea cavitate peritoneală cu apariția peritonitei generalizate.

În caz de perforație pe fața posterioară a stomacului sau uneori chiar duodenală, aceasta poate fi acoperită prin blocarea și limitarea de către organele din jur (fața inferioară a ficatului cel mai des, epiplon) și aderențele perigastroduodenale, care împiedică răspândirea revărsatului gastroduodenal. În acest din urmă caz, evoluția poate să fie spre vindecare – atunci când procesul de blocare s-a produs repede, înainte să existe o cantitate mare de lichid gastroduodenal în cavitatea peritoneală, sau spre abces subfrenic – atunci când cantitatea de lichid revărsat este suficient de mare, dar nu difuzează în peritoneul liber, ci într-o cavitate cloazonată.

Penetrația

Reprezintă progresiunea craterului ulceros prin peretele gastric sau duodenal, interesând toate straturile peretelui, inclusiv seroasa, dar fără revărsarea conținutului gastric în cavitatea peritoneală.

Ulcerele gastrice penetrează cel mai des în lobul hepatic stâng sau uneori în colon, realizând o fistulă gastrocolică. Ulcerele duodenale posterioare penetrează în pancreas.

Lichidul, cantonat la început în etajul supramezocolic, tinde să ajungă în părțile declive, în particular în micul bazin. În această migrație lichidul urmează în mod obișnuit un drum determinat fie că vine de pe fața anterioară, fie de pe cea posterioară a stomacului, se acumulează la început în spațiul latero-colonic în fosa iliacă dreaptă și apoi în pelvis. Lichidul poate conține sau nu resturi alimentare, este amestecat cu gaze în cantitate mare, dar nu este niciodată fetid, spre deosebire de lichidul rezultat din perforațiile intestinale.

Patogeneză

Cercetările bacteriologice au demonstrat sterilitatea lichidului scurs în cavitatea peritoneală în primele ore după perforație, mai ales în perforațiile gastrice, de unde s-a dedus și că gravitatea este mai mare în cazul perforațiilor duodenale.

Septicitatea revărsatului peritoneal are o importanță covârșitoare asupra evoluției bolii, a mortalității operatorii și, implicit, asupra alegerii modului de tratament. Lichidul peritoneal din perforațiile ulceroase este cu atât mai septic, cu cât perforația datează de mai mult timp. Criteriile de apreciere a septicității lichidului peritoneal sunt: aspectul lichidului, întinderea revărsatului, leziunile asociate și vechimea leziunii. Rapiditatea și intensitatea leziunilor peritoneale depind de: virulența infecției, mărimea perforației, cantitatea de lichid revărsat în peritoneu, plenitudinea stomacului, mijloacele și posibilitatea de a localiza leziunea ce se realizează prin obturarea ei și prin limitarea difuziunii revărsatului digestiv în cavitatea peritoneală datorită aderențelor preexistente.

Leziunile produse inițial prin iritarea chimică a peritoneului evoluează spre infecție și peritonită. Resturile alimentare favorizează infecția.

Chiar dacă inundația cavității peritoneale nu s-a făcut de la început în totalitate prin revărsatul digestiv, peritonita va deveni totuși generalizată, în cazul în care cavitatea peritoneală este liberă de aderențe.

Examenul bacteriologic efectuat din lichidul peritoneal purulent evidențiază bacili gram-negativi – colibacili, coci de proveniență digestivă – enterococi, streptococi.

Tablou clinic

Perforația ulceroasă realizează de cele mai multe ori un tablou clinic și radiologic tipic, la un bolnav care are diagnosticul de ulcer duodenal sau gastric și urmează un tratament medical. În alte cazuri, perforația poate fi un prim simptom al ulcerului gastroduodenal. Alteori o anamneză minuțioasă poate evidenția o suferință digestivă, ce poate sugera diagnosticul de ulcer gastric sau duodenal.

De obicei este vorba de un pacient încă tânăr ce se prezintă de urgență pentru un sindrom abdominal acut. Semnele perforației sunt prezente în toate formele ulcerului perforat, cu unele particularități clinice în raport cu varietatea morfologică.

Semnele clinice sunt reprezentate prin: *durere, contractura peretelui abdominal și antecedente ulceroase*. La acestea se adaugă un semn radiologic capital: pneumoperitoneul.

Debutul este marcat de o *durere* bruscă, atroce, intolerabilă, cu tendința de a crește în intensitate, având localizare epigastrică, cu tendința de a difuza spre hipocondrul drept (ulcer piloric sau duodenal), în umărul stâng (ulcer al micii curburi) sau posterior dorsal și apoi în tot abdomenul, rămânând predominentă în epigastru.

Difuzarea durerii din regiunea epigastrică se face în funcție de cantitatea de conținut gastric și/sau duodenal, care pătrunde în cavitatea peritoneală, de regiunile anatomice pe care le parcurge și de aderențele intraperitoneale existente înaintea perforației, care pot direcționa scurgerea conținutului gastroduodenal. Atunci când cantitatea de lichid scurs în peritoneu este mai mare și continuă prin orificiul de perforație larg deschis, durerea difuzează rapid în toată cavitatea abdominală pentru ca apoi să se cantoneze în fosa iliacă dreaptă și în pelvis, unde se acumulează prin scurgerea de-a lungul spațiului parietocolic drept.

În cazuri mai rare – atunci când orificiul perforației este mai mic și în funcție de direcția de scurgere a conținutului digestiv – durerea inițială nu are intensitatea dramatică tipică, localizându-se în fosa iliacă dreaptă (confuzie cu apendicita acută) sau la nivelul regiunii interscapulare. Alteori, durerea care la început are o intensitate dramatică, în 4-5 ore se diminuează foarte mult, putând să fie evidențiată numai la examenul obiectiv. Ameliorarea este doar temporară, durerea reapărând pe măsura generalizării peritonitei.

Durerea este acompaniată uneori de greață și vărsături, care însă pot lipsi în perioada inițială, iar când există, sunt reduse, dar exacerbează durerea. În orice caz aceste fenomene sunt mai puțin frecvente și mai puțin intense decât la bolnavii cu durere de origine biliară sau pancreatică.

Durerea abdominală intensă poate fi însoțită de puternice *reacții vasomotorii* caracterizate prin paloare, transpirații reci, puls mic și filiform, facies anxios, care însă în 30-60 de minute dispar, astfel încât atunci când pacientul ajunge să fie consultat, starea de „șoc neurogen" a dispărut, iar starea generală este bună, pulsul bun, tensiunea arterială normală, afebril.

Modificările respiratorii constau în polipnee și superficialitatea inspirației din cauza imobilității diafragmului.

La 6-8 ore de la debut intensitatea durerii începe să scadă.

Examenul obiectiv pune în evidență cel de-al doilea semn major, *contractura*. Vizibilă la inspecție, se caracterizează prin imobilitatea abdomenului, respirația rămânând numai toracică, fără posibilitatea unei inspirații profunde. La subiecții slabi abdomenul este chiar retractat, observându-se proeminența mușchilor drepți abdominali. Contractura apare precoce, imediat sau simultan cu durerea, și nu lipsește decât excepțional. Palparea abdomenului evidențiază o rezistență rigidă, permanentă, dureroasă, care nu poate fi redusă, ci se accentuează dacă încercăm să o învingem. Când perforația este deschisă, contractura abdominală este intensă și generalizată, realizând aspectul de „abdomen de lemn". Alteori, contractura se localizează în epigastru dacă scurgerea lichidului digestiv este blocată și nu s-a extins în zonele inferioare ale abdomenului. Contractura se asociază cu *hiperestezia cutanată*. Ea este mai frecvent prezentă în epigastru în primele ore. Extinderea ei către zonele abdomenului inferior, în direcția scurgerii conținutului gastric în cavitatea peritoneală, se face la 3-4 ore de la debut. În cazul unei perforații în bursa omentală contractura poate lipsi, dar se evidențiază o hipersensibilitate profundă în epigastru.

Hiperestezia fundului de sac Douglas, evidențiată prin tușeu rectal, este prezentă la pacienții la care conținutul gastric s-a scurs prin firida parietocolonică dreaptă și a ajuns la nivelul peritoneului acestui fund de sac. Semnul este util la bolnavii obezi și bătrâni, la care contractura abdominală poate lipsi. Contractura asociată cu hiperestezia fundului de sac Douglas înseamnă peritonită, urmând ca interpretarea celorlalte semne să ne arate cauza ei.

Dispariția matității hepatice are valoare numai la debut pentru că ea este apoi mascată prin distensia colonică. Înlocuirea matității hepatice cu un zgomot timpanic are valoare atunci când își schimbă sediul în raport cu poziția bolnavului. Pentru excluderea originii colonice a timpanismului prehepatic, percuția trebuie executată atât în decubit dorsal, cât și lateral stâng. În cazul când timpanismul își mută sediul pe linia medioaxială este vorba de un pneumoperitoneu, pe când în distensia gazoasă a colonului sediul rămâne prehepatic.

Alte semne care se obțin la examenul obiectiv al abdomenului și care atestă iritația peritoneală sunt: diminuarea sau dispariția reflexelor cutanate abdominale, exacerbarea durerii la decompresiune (Blomberg), durere la percuția abdomenului (Mandel).

Explorări diagnostice

Examenul radiologic abdominal

Se efectuează pentru constatarea pneumoperitoneului, care presupune perforația unui organ cavitar, este de importanță majoră în ulcerul perforat. Întrucât pneumoperitoneul lipsește în 10% dintre cazuri, absența lui nu exclude ulcerul perforat. Se recomandă ca radiografia să fie făcută în două poziții: postero-anterior, cu bolnavul în ortostatism sau poziție șezândă și profil.

Dacă prima examinare este negativă, repetarea acesteia după 20-30 de minute poate depista pneumoperitoneul. Timpul scurs din momentul perforației până la apariția pneumoperitoneului este variabil. Uneori aerul apare imediat, simultan cu durerea, alteori după 10-30 de minute.

Folosirea bariului ca substanță de contrast este contraindicată. Dacă totuși examinarea cu bariu se face, accidental el se adună în zonele declive ale abdomenului în funcție de poziția bolnavului. Administrarea orală de substanțe iodate hidrosolubile nu irită peritoneul și se resorb, ele fiind indicate în depistarea perforației. În caz că perforația este acoperită, aerul se resoarbe, iar substanța de contrast poate evidenția nișa, continuată cu o porțiune de traiect opac de lungime relativ mică, care se termină brusc.

Examinări hematologice

Leucocitoza este moderată, aproape întotdeauna cu deviația la stânga a formulei leucocitare. Lipsa leucocitozei nu exclude ulcerul perforat. La pacienții în vârstă, leucocitoza poate lipsi. Hemoglobina și hematocritul sunt normale sau crescute în stadiul de hipovolemie. Amilazemia poate fi crescută și, cu toate că nivelul ei este net diferit de cel din pancreatita acută, poate crea dificultăți de diagnostic cu aceasta. Azotemia se instalează tardiv.

Forme clinice

Tabloul clinic în perforațiile gastroduodenale de origine ulceroasă nu este întotdeauna același, fiind în relație directă cu morfologia perforației, dimensiunea ei, localizarea, procesele aderențiale ce direcționează scurgerea conținutului gastroduodenal, cantitatea de lichid scurs și posibilitatea de a bloca perforația. În funcție de această posibilitate pot fi descrise două forme clinice.

Ulcerul perforat și apoi blocat se manifestă prin prezența semnelor clasice ale perforației (durere, contractură, pneumoperitoneu), pentru ca apoi semnele de generalizare să reducă, persistând semnele de iritație peritoneală care sunt localizate. Fără tratament, aceste cazuri evoluează spre supurație. Localizarea cea mai frecventă a acestor supurații, care tind să se organizeze în abcese unice sau multiple, este spațiul subfrenic drept (subhepatic sau interhepato-diafragmatic) sau bursa omentală, fosa iliacă dreaptă, micul bazin. Astfel, iau naștere peritonitele închistate sau abcese multiple, evoluția și tabloul clinic seamănă uneori cu cel al colecistitei acute cu bloc subhepatic. Procesele supurative localizate pot complica chiar și perforațiile cu peritonită generalizată ce au fost tratate chirurgical în timp util.

Ulcerul perforat acoperit spontan de un organ vecin (pancreas, ficat, veziculă biliară) se caracterizează prin lipsa semnelor de generalizare. Simptomele clinice sunt mult mai șterse. Durerile nu au intensitatea caracteristică, pot să dispară după 8-12 ore, contractura este limitată, semnele pneumoperitoneului pot fi prezente atât clinic, cât și radiologic.

Atât perforațiile blocate de la distanță, cât și cele acoperite spontan pot fi punctul de plecare al unei perforații generalizate. Evoluția aceasta în doi timpi trebuie cunoscută, pentru că se recomandă prudență în aprecierea prognosticului și astfel se atrage atenția asupra necesității unui tratament chirurgical neîntârziat.

Evoluție

După perioada de început dominată de durere și contractură, în lipsa unui tratament corespunzător, în următoarele 4-6 ore urmează o perioadă de acalmie înșelătoare în care durerea se diminuează, fenomenele vasomotorii cedează, extremitățile sunt calde. Se menține însă durerea provocată și contractura cu respirație abdominală absentă. După 6-12 ore peritonita chimică este înlocuită de peritonita microbiană, caracterizată prin faciesul caracteristic (palid teros, ochii înfundați în orbite, nas proeminent), apariția vărsăturilor biliare, apoi fecaloide.

Examenul obiectiv constată o ameliorare. Durerea spontană și la palpare este mai puțin intensă, abdomenul nu mai este escavat, contractura începe să cedeze și face loc unei distensii abdominale, semn al unei ocluzii paralitice.

Din cauza pierderilor de lichide prin vărsături, sondă de aspirație, transpirații, transsudație peritoneală și sechestrarea lichidelor în intestinul destins aflat în ocluzie paralitică, volumul plasmatic scade, apare hipovolemia cu reducerea filtratului renal și, în consecință, apar oliguria și azotemia. Dacă nu se intervine în această etapă șocul toxicoseptic evoluează spre insuficiență circulatorie, care va duce la deces în 4-5 zile.

Diagnostic pozitiv

Se face prin prezența triadei lui Mondor: *(durere abdominală violentă* cu debut în epigastru apoi generalizată în tot abdomenul, *contractura abdominală* generalizată cu debut și maximum de intensitate în epigastru, semne clinice ce apar la un pacient cu *antecedente ulceroase)*, la care se adaugă *pneumoperitoneul*. În general, diagnosticul este cu mult mai ușor în primele 6-8 ore și este mai dificil în perioada de peritonită.

Diagnostic diferențial

Se face cu:

- afecțiuni medicale acute: pleurezie diafragmatică, pericardita acută, infarctul miocardic, porfiria acută;
- afecțiuni chirurgicale (apendicita acută, pancreatita acută, colecistita acută, ocluzia intestinală, infarctul entero-mezenteric, ruptura anevrismului aortic.

Diagnosticul diferențial între peritonita prin perforație ulceroasă gastroduodenală și *peritonita apendiculară* este destul de greu câteodată, dovadă frecventele cazuri când intervenția inițială se face pentru diagnosticul de apendicită acută printr-o incizie în fosa iliacă dreaptă.

În favoarea originii gastrice sau duodenale a peritonitei pledează:

- debutul simptomelor, durerea și contractura predominând în epigastru;
- absența febrei și o stare generală bună în primele ore;
- antecedente ulceroase;
- dispariția matității hepatice, care, dacă pacientul este văzut la 12 ore de la debut, este mascată de distensia colonică;
- pneumoperitoneul evidențiat radiologic.

În favoarea originii apendiculare pledează:

- debutul epigastric al durerii și cantonarea ei în fosa iliacă dreaptă, relevată aici la examenul obiectiv;
- vărsăturile dominante;
- alterarea stării generale cu febră de 39-40°;
- existența în antecedente a crizelor dureroase din fosa iliacă dreaptă;
- absența penumoperitoneului.

Diagnosticul de peritonită pus în baza contracturii din fosa iliacă dreaptă impune intervenția chirurgicală printr-o incizie centrată pe apendice, ce va fi convertită – în caz de eroare de diagnostic – într-o incizie mediană.

Pancreatita acută se caracterizează prin durerea violentă abdominală cu debut epigastric, cu iradiere în bară înspre hipocondrul stâng și unghiul costo-vertebral stâng, asociată de la început cu stare de colaps. Contractura abdominală lipsește, abdomenul este balonat. Sunt prezente antecedente biliare și/sau consumul de alcool. Examenul radiologic poate evidenția „ansa santinelă", dar în nici un caz pneumoperitoneul. Examenul de laborator poate evidenția creșterea amilazelor serice și urinare, precum și prezența necrozei (proteina C reactivă, PMN elastaza, alfa 2 macroglobulina).

Colecistita acută apare la pacienți cu antecedente biliare, durerea spontană și la palpare este în hipocondrul drept, pneumoperitoneul lipsește, ecografia este nerevelatoare.

În ***ocluzia intestinală*** durerea apare sub formă de colici abdominale. Contractura abdominală lipsește, abdomenul dimpotrivă fiind balonat, destins. La examenul radiologic se evidențiază niveluri hidroaerice.

În faza de peritonită cu ocluzie intestinală paralitică diagnosticul care se impune este cel etiologic pentru că semnele de ocluzie sunt clare.

Infarctul entero-mezenteric apare la persoane în vârstă, cu ateroscleroză cunoscută, tabloul clinic fiind dominat de durerea abdominală violentă, asociată cu starea de colaps, lipsa contracturii.

Ruptura anevrismului aortic se caracterizează prin durere abdominală cu iradiere în flancuri și fosele iliace, asociată cu starea de șoc, lipsind pneumoperitoneul.

Tratament

Aproape o treime dintre pacienții operați pentru ulcer are o perforație. Incidența perforației a diminuat semnificativ de când tratamentul medical are o eficiență dovedită. Astfel, dacă în 1976 perforația era întâlnită la 8,7 pacienți la 100.000 de locuitori, ea ajunge la 6,9 pacienți în 1982 (9,10). Actualmente, majoritatea perforațiilor (65%) este secundară ulcerelor acute (11).

Măsurile de terapie intensivă comportă montarea unei sonde nazogastrice, reechilibrarea hidroelectrolitică cu compensarea pierderilor gastrice, antibioterapie asociată cu tratament antisecretor pe cale intravenoasă cu inhibitori ai pompei de protoni sau anti H_2.

Timpul scurs între diagnostic și decizia terapeutică trebuie să fie scurt, pentru că morbiditatea și mortalitatea postoperatorie cresc semnificativ peste 24 de ore (12).

Tratamentul vizează trei obiective:

- rezolvarea perforației a cărei închidere spontană poate fi obținută printr-o aspirație gastroduodenală continuă, iar dacă nu se reușește prin aceasta, se recurge la sutura chirurgicală;
- rezolvarea complicațiilor septice; utilitatea unei antibioterapii profilactice a fost demonstrată și studiile bacteriologice au recomandat administrarea preferențială a unei cefalosporine înainte de intervenția chirurgicală și la 4 ore după (13);
- tratarea bolii ulceroase în urgență, odată cu rezolvarea complicației sau într-o manieră diferită.

Tratamentul conservator nechirurgical

Metoda Taylor (14,4) are ca obiectiv crearea condițiilor ce permit obturarea spontană a perforației. Ea constă în supravegherea strictă a pacientului într-un serviciu chirurgical, cu dietă absolută, sondă de aspirație gastrică continuă, reechilibrare hidroelectrolitică, antibioterapie.

Alegerea acestei metode conservatoare prezintă însă riscul potențial al unui abces intraabdominal rezidual evaluat între 2,4 si 15% (15,16,17)

Rezultatele obținute prin această metodă, respectând criteriile enumerate, pot fi interesante, având o mortalitate globală de 2,4-5% și o morbiditate globală de 6-5%. Eșecul metodei este cuprins între 5,7-28% (15,16,17).

Dializa peritoneală (18) este o tehnică complementară metodei Taylor. Ea constă în montarea unui cateter intraperitoneal situat subombilical și orientat înspre fundul de sac Douglas prin care se perfuzează, timp de 3 zile, 8 litri de ser fiziologic cu sau fără antibiotice. Această tehnică va diminua riscul abceselor și al aderențelor întâlnite în cazul metodei Taylor utilizată singular. În seria descrisă de Delaitre (18) rezultatele au fost cu mult mai bune, cu o mortalitate de 1,4%, o morbiditate de 2,8% și un număr redus de abcese intraabdominale.

Tratamentul chirurgical

Dacă criteriile în favoarea unui tratament conservator nu sunt întrunite sau în caz de eșec al acestuia, relevat prin persistența sau agravarea durerilor și semnelor peritoneale sau apariția unei hipertermii, tratamentul chirurgical va fi instituit de urgență. Acesta are două obiective: tratamentul perforației și tratamentul simultan al bolii ulceroase. În funcție de anumite criterii poate fi realizat primul sau, în unele cazuri, amândouă.

Tratamentul perforației

În cazul ulcerului duodenal, principiul tratamentului chirurgical este sutura marginilor perforației ulceroase prin puncte în X sau U, cu fire resorbabile lent sau neresorbabile. Există posibilitatea înfundării perforației sau excizia-sutura (necesară în ulcerele vechi cu margini caloase) cu sau fără epiplonoplastie. În cazurile în care perforația este mai veche de 6 ore, inflamația locală și aderențele cu false membrane fac dificilă sutura simplă, fiind necesară epiplonoplastia.

În cazul ulcerului gastric excizia marginilor ulcerului se impune ca regulă.

Tratamentul concomitent al bolii ulceroase

Constă în rezolvarea chirurgicală a complicației și a bolii ulceroase. Decizia asocierii se va lua în funcție de: factorii de risc ai recidivei, leziunea anatomică locală, timpul scurs de la perforație și starea generală a pacientului. Procentul recidivei în absența tratamentului chirurgical al bolii ulceroase poate atinge valori cuprinse între 40-60 (19,20).

În ulcerul duodenal perforat opțiunile sunt vagotomia și rezecția gastrică.

Vagotomia asociată cu *piloroplastia* este indicată în ulcerul duodenal perforat al feței anterioare, când incizia pentru piloroplastie rezolvă și perforația.

Rezecția gastrică 2/3 cu anastomoza gastroduodenală sau gastrojejunală este indică în: ulcerul duodenal vechi, calos, ulcerul perforat asociat cu stenoză, ulcerul duodenal asociat cu ulcerul gastric, ulcerul juxtapiloric în care sutura ar produce stenoza.

În ***ulcerul gastric*** perforat rezecția gastrică 2/3 se face în cazul ulcerelor caloase vechi și dacă există suspiciunea de malignitate. Sutura se indică numai la persoanele cu risc crescut.

Rezultate

O analiză atentă a evidențiat trei factori care intervin în determinarea mortalității (13):

- existența antecedentelor patologice;
- starea de șoc;
- perforația ce este mai veche de 48 de ore.

Aceste date sunt confirmate prin analiza studiilor retrospective (21).

Recidivele sunt în jur de 40-60% în absența tratamentului chirurgical al bolii ulceroase (19,21). Dintre factorii de recidivă, cel mai important este ulcerul vechi, care prezintă cel mai ridicat risc (22); de unde necesitatea de a realiza un tratament complet pentru ulcerele cronice perforate.

Stenoza ulceroasă

Stenoza este o complicație survenită după o evoluție îndelungată a unui ulcer, rezultând o îngustare a lumenului duodenal sau gastric, care împiedică evacuarea normală a stomacului.

Sediul stenozei este în apropierea imediată a ulcerului. Cele mai întâlnite sunt ***stenozele pilorice*** determinate de ulcerul juxtapiloric și mai ales de ulcerul bulbar.

Stenoza postbulbară este mai rară și se datorește ulcerelor duodenale joase situate după ringul bulbar.

Stenozele gastrice sunt în general ***medio-gastrice,*** fiind determinate de un ulcer calos, penetrant, al micii curburi în porțiunea verticală.

Stenozele cardiale se datoresc unui ulcer situat juxtacardial și sunt foarte rare.

Morfopatologie

Mecanismul de producere a stenozei constă în alternanța ulcerație – vindecare. În procesul de remaniere morfologică – din procesul de vindecare a ulcerului – se produce scleroza parietală, corespunzătoare, la început, profunzimii ulcerului, pentru ca în următoarele cicluri ulcerație – vindecare, scleroza parietală să cuprindă și seroasa, astfel încât lumenul se reduce treptat. Pentru constituirea leziunilor organice este nevoie de mai multe cicluri ulcerație – vindecare, ceea ce explică apariția fenomenelor clinice de stenoză după mulți ani de evoluție a ulcerului.

În fazele inițiale ale stenozei, când orificiul rămâne încă complezant pentru evacuarea conținutului gastric, peretele gastric are un tonus parietal crescut la mărirea progresivă a conținutului gastric de retenție. Astfel, fibrele musculare se alungesc, și forța de contracție crește, stomacul fiind capabil să compenseze supraîncărcarea printr-o contracție peristaltică crescută.

În această fază evacuarea gastrică este încă aproape normală sau chiar normală. La examenul radiologic se observă unde peristaltice accentuate care reușesc să evacueze stomacul, reprezentând *faza organo-funcțională* sau stadiul compensat cu stomac stenic.

În cazul în care, la stenoza organică, se adaugă edemul mucoasei și spasmul, se vorbește de fază funcțională a stenozei. În realitate, edemul mucoasei și spasmul vin să valideze o stenoză organică deja constituită organic care nu mai este reversibilă, așa cum sunt spasmul și edemul mucoasei. Cu timpul, accentuarea stenozei duce la prelungirea stazei gastrice cu hipersecreție, care va determina depășirea capacității peretelui gastric de a menține un tonus satisfăcător și apariția decompensării cu hipotonie sau chiar atonie gastrică. Stomacul este dilatat, undele peristaltice sunt rare, au intensitate mică și nu pot goli stomacul. Este *stadiul de decompensare* sau faza de asistolie gastrică.

Formele clinice ale stenozelor ulceroase

După sediul stenozei există două tipuri ulceroase: pilorică și medio-gastrică.

Stenoza pilorică și stenoza bulbară

Sunt cele mai frecvente, putându-se asocia și stenoza gastrică juxtapilorică, toate cu repercusiuni asupra funcției pilorice. În practică pun aceleași probleme, chiar în plan diagnostic, căci este totdeauna dificil în aceste cazuri să se localizeze cu exactitate pilorul. În stadiul cicatriceal, este foarte greu de stabilit cu precizie sediul ulcerului, dacă este pe versantul duodenal sau gastric. Manifestările clinice sunt identice, indiferent dacă ulcerul care a dat naștere procesului cicatriceal stenozant a fost pe versantul duodenal sau gastric.

Uneori procesul cicatriceal stenozant poate să se extindă dinspre bulbul duodenal atât în aval spre stomac, cât și spre porțiunea postbulbară, astfel încât la intervenția chirurgicală – și bineînțeles nici preoperator după investigațiile paraclinice efectuate – nu se poate spune cu precizie care a fost localizarea inițială a ulcerului. De aici, este ușor de înțeles că termenul de „stenoză pilorică" nu corespunde de cele mai multe ori cu localizarea strict anatomică a leziunii obstructive a lumenului, fiind folosit și pentru stenoza antrală, bulbară și stenoza postbulbară. Insuficiența evacuatorie gastrică poate avea numeroase alte cauze, conferind, din punct de vedere clinic, acestor forme de ocluzie înalta calitate de sindrom. Acest sindrom al ocluziei pilorice poate fi determinat pe lângă ulcerul piloric, juxtapiloric sau duodenal, de ulcerul postbulbar, tumorile regiunii vateriene, stenozele duodenale extrinseci, neoplasmul de cap de pancreas.

Tablou clinic. Explorări diagnostice

Simptomatologia caracteristică apare de obicei la un ulceros cunoscut, după o evoluție îndelungată de ani de zile, cu episoade repetate de activitate în antecedente. La puțini pacienți se constată antecedentele scurte sau, excepțional, nu au antecedente ulceroase, manifestările insuficienței evacuatorii gastrice reprezentând primul simptom al bolii. În acest caz se impune diagnosticul diferențial cu un proces neoplazic.

Simptomatologia este în funcție de prezența activității ulcerului și de gradul stenozei.

Simptomul major este apariția *vărsăturilor* acide care ușurează starea bolnavului prin dispariția distensiei epigastrice. Cu timpul, unii bolnavi își provoacă singuri vărsătura, pentru a-și ameliora durerea și distensia epigastrică. Starea generală, în această fază, este foarte bună. La examenul obiectiv nu se constată nimic deosebit, uneori este prezent un clapotaj *à jeun*. Regiunea epigastrică și periombilicală, în perioada imediat postprandială, este mai bombată și după o excitație mecanică a regiunii, devine și mai evidentă, putându-se întinde până spre hipogastru, apar ondulații peristaltice, de la stânga la dreapta, ori contracții tonice intermitente ce se desenează la nivelul peretelui abdominal (semnul Kussmaul).

În această fază, *examenul radiologic* este cel care stabilește diagnosticul. Se constată, la bariu pasaj o dilatație gastrică discretă mai ales la nivelul antrului și al micii curburi, deformând stomacul în formă de sabot. Hiperkinezia și hipertonia gastrică se caracterizează prin contracții violente, frecvente, provocând ample incizuri, și în fine se constată o întârziere în evacuarea gastrică la mai mult de 6 ore de la ingestia bariului, cu pasajul piloric scurt și rar, impregnând prost bulbul și cu nișa dificil de evidențiat.

Pe măsură ce stenoza devine mai strânsă, stomacul se dilată, durerile epigastrice se modifică, apărând la interval mai mare postalimentar și fiind datorate stazei.

Vărsăturile sunt mai rare, dar mai abundente, conținând alimente ingerate în urmă cu 2-3 zile, nedigerate, urât mirositoare. Survin în apogeul durerilor, după care starea pacientului se ușurează imediat.

Aceste vărsături antrenează rapid o *stare de denutriție* cu slăbire în greutate și forță fizică și perturbații biologice, caracterizate prin tulburări metabolice și hidroelectrolitice.

La examenul obiectiv se constată un pacient cu *semne de deshidratare:* piele uscată lipsită de elasticitate, globii oculari hipotoni. Este prezent clapotajul à jeun, provocat prin tapotamentul regiunii epigastrice.

Este faza de stomac hiposistolic și asistolic. La tubajul gastric, dimineața *à jeun,* se obține o cantitate mare de lichid de stază, cu resturi alimentare.

Examenul radiologic aduce elemente determinante în diagnostic. La examenul radioscopic fără substanță de contrast, conținutul hidroaeric poate contura aspectul dilatat al stomacului. Examenul cu substanță baritată urmărește staza gastrică, tulburările de evacuare și modificările de formă ale stomacului.

Staza gastrică este evidențiată prin floculareа bariului sub formă de „fulgi" în lichidul gastric de stază, prin care se filtrează și apoi în formă de „fund de farfurie" sau „chiuvetă", în care bariul se depune la fund, deasupra fiind lichidul gastric, iar al treilea strat fiind aerul.

Modificări de formă ale stomacului

Stomacul este mult dilatat, atât porțiunea orizontală care ia forma „fundului de farfurie" și ajunge în micul bazin, cât și porțiunea verticală. Spre deosebire de stenoza benignă, în care dilatația gastrică evidentă este orizontală, în stenoza malignă stomacul nu ajunge niciodată la o dilatație enormă, iar aspectul acesteia este vertical sau oblic datorită infiltrației neoplazice a peretelui gastric.

Tulburările de evacuare sunt evidente și se caracterizează printr-o evacuare lentă a stomacului dilatat aton, fără nici o undă peristaltică. Rest de bariu în stomac este prezent la 6-8 ore sau chiar și la 24 de ore, în funcție de gradul stenozei.

Tulburările hidroelectrolitice din stenoza pilorică ulceroasă, interpretate prin similitudine cu o ocluzie înaltă, sunt marcate de o deshidratare extracelulară cu alcaloză hipocloremică și se realizează prin vărsătura gastrică acidă supravateriană, sechestrarea conținutului gastric și tulburări ale funcției renale.

Deshidratarea consecutivă vărsăturilor, la început pe seama spațiului extracelular, devine rapid globală, hipovolemia fiind însoțită de hemoconcentrație, și astfel sunt mascate valorile reale ale hemoglobinei, proteinemiei și ale electroliților plasmatici.

Lichidul gastric pierdut prin vărsătură are o concentrație de Cl^- și K^+ mai mare și de Na^+ mai mică decât în lichidul plasmatic, un pH mai acid și determină o deshidratare hipotonă, alcaloză cu hipocloremie și hipopotasemie.

Tulburările metabolice

Este caracteristică apariția hipoproteinemiei, care se datorează întreruperii aportului proteic alimentar asociat celui lichidian, precum și pierderii de muco-proteine prin vărsături. Hipoproteinemia determină apariția edemelor interstițiale, cu toată deshidratarea globală progresivă. Prin degradarea propriilor proteine – la care organismul este obligat să recurgă în condițiile inaniției prelungite – se vor obține 3 mEq de potasiu pentru fiecare gram de azot. În condițiile în care inaniția prin lipsa de aport proteic va continua și se va accentua hipercatabolismul proteic, aceasta va duce la cașexie. Creșterea concentrației plasmatice a corpilor cetonici prin eliminarea lor urinară accentuează aciduria, deși ameliorează parțial deficitul de Cl^-. Pentru reducerea alcalozei și pentru acoperirea deficitului anionic, proteinele plasmatice vor fixa calciul, deficitul de calciu seric mergând până la apariția tetaniei. Hipercatabolismul se adaugă reducerii volumului plasmatic, care induce scăderea fluxului renal și a filtratului glomerular, hemoconcentrației și oligoanuriei în determinarea hiperazotemiei ireversibile.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul se stabilește din antecedentele ulceroase, modificarea tabloului clinic în care semnul dominant devine vărsătura cu caracteristicile descrise, examenul obiectiv în care domină clapotajul à *jéun*, peristaltismul vizibil la nivelul peretelui abdominal superior, semne ce apar la un pacient cu slăbire importantă în greutate.

Examenul radiologic evidențiază dilatația stomacului (atât porțiunea orizontală, cât și cea verticală), dispunerea bariului sub formă de „fund de farfurie", evacuarea dificilă a stomacului cu rest de bariu la 8-24 de ore sau chiar 48 de ore.

Examenul gastroscopic evidențiază reziduu gastric și resturi alimentare dimineața pe nemâncate și stenoza care uneori nici nu poate fi pasată. Aspectul macroscopic și biopsia pot stabili diagnosticul. Examenul endoscopic este metoda cea mai bună pentru evaluarea stomacului, pilorului și duodenului, pentru aprecierea prezenței obstrucției și determinarea cauzei.

Diagnostic diferențial

Stenoza malignă

Pentru stenoza ulceroasă pledează vârsta tânără a pacientului, sindromul dispeptic de tip ulceros ce evoluează de mai mulți ani, iar la examenul radiologic se evidențiază dilatarea stomacului atât a porțiunii orizontale, cât și a celei verticale, uneori putând fi evidențiată chiar și nișa. Absența ei nu exclude stenoza ulceroasă. Pentru etiologia malignă pledează vârsta înaintată, antecedentele relativ scurte, sindromul dispeptic nesistematizat, la examenul radiologic – dilatație gastrică ce cuprinde mai mult porțiunea verticală, celcitologic poate fi pozitiv, examenul gastroscopic poate da informații valoroase, iar biopsia este decisivă. În unele cazuri, diagnosticul preoperator nu este posibil și numai intraoperator, printr-o biopsie extemporanee, poate fi afirmată etiologia.

Prolapsul de mucoasă antrală în canalul piloric sau tumorile polipoide prolabate prin pilor se caracterizează prin lipsa antecedentelor ulceroase și prin fenomenele de insuficiență evacuatorie reductibilă la nivelul canalului piloric. Examenul gastroscopic poate evidenția tumorile polipoide și prolapsul mucoasei antrale.

Edemul mucoasei gastrice de natură alergică (primitiv sau asociat altui proces gastric) este relevat de fenomene de insuficiență evacuatorie gastrică. Examenul radiologic evidențiază o imagine lacunară în regiunea antropilorică, care însă este ireductibilă sub ecran. Simptomatologia clinică și imaginea radiologică dispar în câteva zile. Gastroscopia relevă aspectul macroscopic al mucoasei gastrice.

Stenoza pilorică sau *mediogastrică cu microgastrie postcaustică,* după ingerarea de acizi și mai rar baze poate apărea în faza de cicatrizare. Prezența asociată a leziunilor esofagiene și antecedentele orientează diagnosticul.

Hipertrofia de pilor la adult este foarte rară, ea aparținând patologiei pediatrice.

Spasmul piloric la adult se adaugă proceselor morfologice, în special ulcerului, când poate fi revelator pentru o stenoză incipientă. Edemul asociat spasmului duce la o stenoză funcțională, care cedează după tratament. Gastroscopia de control și tranzitul baritat pot pune diagnosticul corect.

Stenoza pilorică prin procese extragastrice (inflamatorii sau neoplazice) este rară. Ecografia abdominală, computer-tomografia, pot orienta diagnosticul, dar uneori acesta este stabilit intraoperator.

Tuberculoza și *sifilisul gastric* pot fi stenozante, sunt însă foarte rare. Stenoza tuberculoasă, dificil de diferențiat, poate prezenta un aspect de imagine lacunară. Reacțiile biologice, gastroscopia cu biopsie, pot îndruma diagnosticul. În cazul stenozelor

sifilitice, prezența altor leziuni viscerale sifilitice și reacțiile biologice clarifică diagnosticul.

Stenoza mediogastrică

Este consecința unui ulcer al porțiunii verticale a stomacului, situat cel mai des pe mica curbură și care evoluează de mult timp. Se prezintă sub forma stomacului bilocular cu două pungi suprapuse, separate printr-un canal intermediar, mai mult sau mai puțin stenozat. Clinic, simptomatologia este superpozabilă celei din stenoza pilorică, uneori apărând mai repede.

Examenul radiologic este cel care pune diagnosticul, evidențiind stomacul bilocular. Punga superioară, care se umple prima, conține bariu și lichid de stază. Evacuarea se face printr-un canal stenozant înspre punga inferioară, care se umple tardiv și uneori incomplet. Canalul intermediar ce separă cele două pungi gastrice prezintă pliuri gastrice regulate, deviate înspre curbura mică. *Gastroscopia* evidențiază cele două pungi gastrice separate de canalul intermediar, care poate fi pasat în funcție de mărimea stenozei și, în plus, permite recoltarea de material pentru examenul histopatologic.

Stenoza cardiei

Este consecința unui ulcer juxtacardial și excepțională. Simptomatologia este esofagiană și dominată de disfagie. Diagnosticul radiologic este dificil și în această etiologie ca și în alte afecțiuni ale acestei regiuni. Examenul gastroscopic poate fi relevant.

Tratament

Stenozele datorate unui proces avansat de scleroză, rezultat printr-o remaniere morfologică în cadrul unui proces de vindecare al ulcerului, au indicație operatorie.

Se recurge la intervenția chirurgicală după corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și metabolice cu pozitivarea bilanțului azotat printr-o alimentație parenterală timp de câteva zile.

Deficitul de K și alcaloza se corectează prin administrarea soluțiilor izotonice de clorură de sodiu și clorură de potasiu pentru corectarea alcalozei, dacă funcția renală este bună, precum și soluție de glucoză, care va favoriza intrarea potasiului în celule.

Corectarea hipopotasemiei și anemiei se face prin transfuzii de sânge, hidrolizat de proteine.

Decompresiunea gastrică se face nu doar imediat înaintea intervenției chirurgicale pentru a evita inhalarea conținutului gastric, ci cu câteva zile înainte pentru a aprecia și gradul stenozei și contractibilitatea stomacului (23,24).

Reechilibrarea proteică și calorică se face prin instituirea unui tratament parenteral de substituție timp de 3-4 zile.

Tratamentul antiulceros prin administrarea intravenoasă a unui anti- H_2 sau inhibitor al pompei de protoni se face nu atât pentru vindecarea unui prezumtiv ulcer activ, ci pentru reducerea edemului și a volumului secretor gastric, pentru facilitarea revenirii la normal a tonusului musculaturii gastrice.

Tratamentul chirurgical

Intervențiile efectuate depind de particularitățile fiecărui bolnav. Dacă se preconizează un tratament conservativ, ca de exemplu o *vagotomie hiperselectivă,* se va asocia fie o dilatație a pilorului realizată prin intermediul unei gastrotomii (25), fie o duodenoplastie care constă în secționarea zonei de stenoză și o reconstrucție ca în cazul unei piloroplastii (26). Dilatațiile se fac cu ajutorul unor hegare până la numărul 18, prin degetul introdus prin stomac sau prin intermediul unei sonde nazogastrice care are avantajul de a evita gastrotomia. Această tehnică are însă un risc de recidivă de 10-20%. Este indicată în cazul unei stenoze fără distensie gastrică accentuată la pacienții tineri cu antecedente scurte sau la pacienții la care rezecția gastrică reprezintă un risc. Dacă stenoza este strânsă, se poate încerca o *vagotomie tronculară* cu piloroplastie sau gastroenterostomie. Dacă stomacul este dilatat și aton, tulburările postoperatorii de evacuare gastrică sunt frecvente, atunci este preferabil să se aleagă între o *vagotomie tronculară* cu *antrectomie, rezecție gastrică 2/3* cu anastomoză Pean sau gastrojejunală sau o *vagotomie tronculară* cu *gastroenterostomie*. La pacienții fără riscuri operatorii crescute, pentru un chirurg antrenat, rezecția gastrică 2/3 cu anastomoză Pean este cea mai potrivită intervenție chirurgicală.

Tratamentul stenozei mediogastrice este chirurgical. Rezecția gastrică 2/3 cu anastomoză Pean este operația de elecție.

Bibliografie

1. Chung SCS. Surgery and gastrointestinal bleeding. Gastroenterol. Clin. North Am. 1997; 7: 687-701.

2. Barthet M, Sahel J. Indications et resultats du traitement endoscopique des ulcres hmoragiques. Ann. de Chir. 1997; 51: 10-14.

3. Villanueva C, Balanzo I. A practical guide to management of bleeding ulcers. Drugs 1997; 53: 389-403.

4. Pospai D, Vallot T, Mignon M. Traitement actuel des ulcéres gastroduodénaux. Encycl Med Chir. (Elserier Paris). Gastroentérologie, 9-023-B-10, 28p.

5. Kolhman JJ, Meuwissen GM. A review on treatment of bleeding peptic ulcer: a collaborative task of gastroenterologist and surgeon. Scand J Gastroenterol 1996; 31 suppl. 218: 16-25.

6. Saperas E, Pique JM, Perez Ayuso R et al. Conservative management of bleeding duodenal ulcer without a visible vessel prospective randomized trial. Br J Surg 1997; 74: 784-796.

7. Dousset B, Suc B, Boudet JM et al. Traitement chirurgical des hémorragies ulcéreuses graves: facteurs prédictifs de la mortalité opratoire. Gastroenterol Chir Biol 1995; 19: 259-265.

8. Hunt PS, McIntyre RL. Choice of emergency operative procedure for bleeding duodenal ulcer. Br J Surg 1990; 77: 1004-1006.

9. Cristensen A, Bousfield R, Cristiansen J. Incidence of perforated and bleeding peptic ulcer before and after the introduction of H_2-receptor antagonists. Ann Surg 1988; 207: 4-6.

10. Watkins RM, Dennison AR, Collin J. What has happened to perforated peptic ulcer ? Br J Surg 1986; 72: 177-178.

11. Fourtanier G. Traitement chirurgical des ulcéres du duodenum et de l'estomac, simple et compliqués. Encycl Med Chir (Paris) Estomac-intestin, 9024 A_{10}, 5-1990, 10p.

12. Svanes C, Lie RT, Svanes K et al. Adverse effects of delayed treatment for perforated peptic ulcer. Ann Surg 1994; 220: 168-175.

13. Boey J, Choi SK, Algaratham TT, Pooh A. Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. Ann Surg 1987; 205: 22-26.

14. Taylor H. The non-surgical treatment of perforated peptic ulcer. Gastroenterology 1957; 33: 353-368.

15. Choudari CP, Rajgopal C, Elton RA, Palmer KR. Failure of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1968-1972.

16. Crafts TJ, Perk KG, Steeb RJ et al. A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. N Engl J Med 1989; 320: 970-973.

17. Keane TE, Dillon B, Aldahi NH, McCormach C. Conservative management of perforated duodenal ulcer. Br.J. Surg. 1988; 75: 583-584.

18. Delaitre B, Attailla A, Chihaoui M. Ulcéres gastroduodénaux perforés, traitement par dialyse péritoneale. Presse Med 1988; 17: 1297-1300.

19. Cineziva R, DeCastro E, Silva O et al. Simple suture with or without proximal gastric vagotomy for perforated duodenal ulcer. Br J Surg 1986; 73: 427-430.

20. Bornman PC, Theodoru NA, Jeffery PC, Marks IN, Essel HP, Wright JP et al. Simple closure of perforated duodenal ulcer: a prospective evaluation of conservative management policy. Br J Surg 1990; 77: 73-85.

21. Meyer C, Bahnni J et al. L'ulcére duodénal perforé. Attitude thérapeutique et réflexions. A propos de 159 cas. Chirurgie 1987; 113: 762-769.

22. Herbault GP, Renoux B, Carrelet T et al. Les facteurs de récidive des ulcéres duodénaux perforés aprés suture simple. Déductions thrapeutique. J Chir 1985; 122: 675-680.

23. Goldstein H, Boyle JD. The saline load test – a bedside evaluation of gastric retention. Gastroenterology 1965; 49: 375.

24. Pelot D, Daha ER, Berk JE, Dixon G. Comparative assessment of gastric emptying by the „barium-burger" and saline load test. Am J Gastroenterol 1972; 58: 411.

25. Picaud WR, Caamano A. Aspects chirurgicaux des sténoses duodénale ulcérouse. In: J. Mouriel (ed). *Actualite Digestives Médico-Chirurgicales*. Paris: Massan et Cie: 21-27.

26. Barroso FL, Ornellas-Filho A, Saboya CJ et al. Duodenoplasty and proximal gastric vagotomy in peptic stenosis. Arch Surg 1986; 121: 1021-1024.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI GASTRODUODENAL

Nicolae Turdeanu

Eficienţa remarcabilă a tratamentelor medicale actuale a determinat scăderea importanta a numărului intervenţiilor practicate pentru ulcer (1). Timpul fără boală ulceroasă, măsurat după modelul Markov, este de: 96% cu un tratament de întreţinere continuu cu medicaţie anti-H_2; 86% cu un tratament de întreţinere intermitent cu medicaţie anti-H_2; 78% fără tratament de întreţinere şi 99% după vagotomie supraselectivă. La aceasta se poate adăuga, după un recul de 10 ani, un procent de 97-100% fără suferinţă ulceroasă în cazul unui tratament reuşit pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (2).

În afara complicaţiilor acute, rolul actual al chirurgiei în ulcerul duodenal este limitat. Indicaţia chirurgicală se adresează pacienţilor refractari la tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori,* celor care nu răspund la acesta, celor la care tentativa de eradicare s-a soldat cu un eşec şi celor care se sustrag unei observaţii postmedicamentoase pe termen lung (3).

Toate procedurile chirurgicale au ca obiectiv reducerea secreţiei gastrice acide, iar în cazul ulcerului gastric şi excizia leziunii ulcroase.

Vagotomiile

Vagotomia tronculară

Este cea mai veche dintre vagotomii, fiind executată de Dragstedt în 1943 fără drenajul cavităţii gastrice. Tulburările de evacuare gastrică apărute după această vagotomie, care se datorau atoniei musculaturii antrale, au făcut necesar drenajul stomacului fie printr-o piloroplastie, fie printr-o gastroenteroanastomoză (fig. 1).

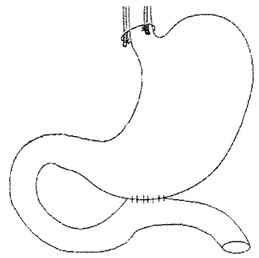


Fig. 1. Vagotomie tronculară cu gastroenterostomie.

Piloroplastia poate fi realizată prin tehnica Heineke-Mikulicz (fig. 2) care este cea mai simplă şi dă rezultate tot aşa de bune ca tehnica Finney (fig. 3).

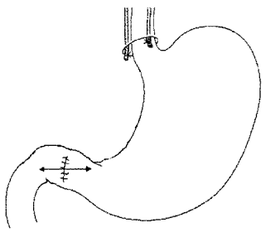


Fig. 2. Vagotomie tronculară cu piloroplastie Heineke-Mikulicz.

Vagotomia tronculară bilaterală trebuie să secţioneze trunchiul anterior şi posterior al vagului.

Recidivele care apar după vagotomia tronculară bilaterală se datoresc existenţei unui nerv vag supranumerar care ia naştere din plexul nervos mediastinal şi care se găseşte la nivelul unghiului His. Existenţa acestui nerv a fost dovedită în 25% dintre cazuri.

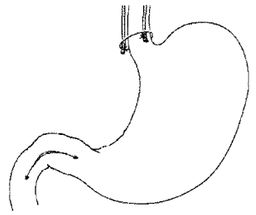


Fig. 3. Vagotomie tronculară cu piloroplastie Finney.

După vagotomia tronculară bilaterală nu sunt rare cazurile cu gastroplegie temporară care necesită o aspiraţie gastrică postoperatorie prelungită, administrarea de medicamente prokinetice sau, uneori, în caz de persistenţă, o alimentaţie parenterală. Pentru a preîntâmpina riscul unei esofagite peptice postoperatorii din cauza sondei gastrice menţinute un timp prelungit, se poate asocia o gastrostomie temporară.

În prezent acest tip de vagotomie este din ce în ce mai puţin utilizat.

Vagotomie tronculară şi antrectomie

Acest tip de operaţie (fig. 4) anulează doi factori care întreţin secreţia acidă (vagul şi celulele gastrinice). Această intervenţie este efectiv cea care asigură, în ulcerul duodenal, cea mai sigură protecţie faţă de recidive. Astfel, 99% dintre pacienţii operaţi folosind acest procedeu nu fac recidive, în schimb există un risc imediat al mortalităţii operatorii de 1% (1) şi sechele funcţionale tardive.

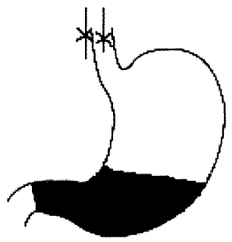


Fig. 4. Vagotomie tronculară şi antrectomie.

Vagotomia selectivă asociată cu o cale de drenaj

Această intervenţie constă într-o denervare gastrică completă respectând fibrele extragastrice ale nervului vag (fig. 5).

A fost introdusă în practică în 1948 de Jackson şi Franksson. La fel ca şi pentru vagotomia tronculară este necesară asocierea unei intervenţii de drenaj gastric. Aceasta intervenţie, faţă de vagotomia tronculară, nu s-a dovedit superioară, ceea ce explică faptul că în prezent vagotomia selectivă este aproape în totalitate abandonată.

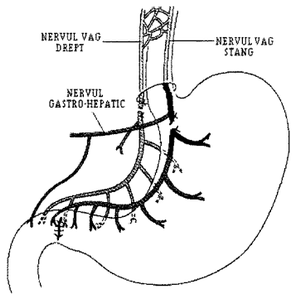


Fig. 5. Vagotomie selectivă şi piloroplastie, cu respectarea nervului gastro-hepatic.

Vagotomia hiperselectivă (vagotomia proximală sau vagotomia fundică)

Constă în denervarea porţiunii verticale fundice a stomacului şi lăsarea intactă a inervaţiei porţiunii orizontale antrale, ceea ce permite evitarea intervenţiei de drenaj gastric (fig. 6).

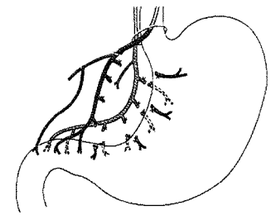


Fig. 6. Vagotomie hiperselectivă.

A fost descrisă în 1969 de Johnston, în Anglia şi Amdrup şi Jensen, în Danemarca.

Principiul acestei intervenţii este secţionarea selectivă a fibrelor vagale cu destinaţie corporeofundică, respectând fibrele extragastrice şi mai ales pe cele cu destinaţie antropilorică.

Evacuarea gastrică nu este astfel perturbată, nefiind necesară executarea unui drenaj gastric. Riscul imediat al acestei intervenţii care nu presupune nici o soluţie pentru continuitatea digestivă este foarte scăzut, mortalitatea fiind cuprinsă între 0,2-0,3%. Sechelele funcţionale sunt şi ele foarte rare. În schimb recidiva ulceroasă este cea mai mare, ajungând până la 30%, faţă de 20% în cazul vagotomiei cu piloroplastie, 5% în cazul rezecţiei gastrice 2/3 şi 1% pentru pacienţii cărora li s-a făcut vagotomie cu antrectomie (1).

Vagotomia tronculară posterioară şi seromiotomia gastrică anterioară (Taylor)

A fost descrisă de Taylor în 1979 (4,5) şi are un scop identic cu cel al vagotomiei hiperselective. În acelaşi timp este mai uşor de executat la pacienţii

obezi, mai puțin riscantă la bolnavii ateroscleroticî, pentru că este păstrată vascularizația micii curburi și, în fine, este executată într-un timp mai scurt. Operația a fost simplificată, prin secțiunea vagului posterior și asocierea secțiunii nervilor chiar în interiorul peretelui gastric, înaintea distribuției pentru celulele fundice de pe fața anterioară a micii curburi, porțiunea verticală, la aproximativ 15 mm de marginea ei (fig. 7).

Drenajul gastric nu este necesar deoarece fascicolul nervos anterior pentru antrul gastric este suficient pentru a asigura motricitatea stomacului. Față de vagotomia hiperselectivă, operația Taylor are avantajul de a conserva fundusului gastric relaxarea receptivă, ceea ce evită senzația de plenitudine gastrică.

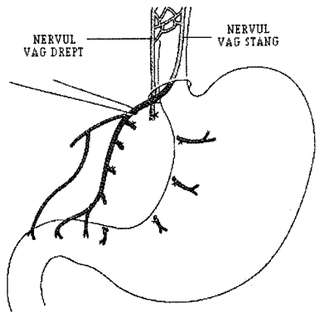


Fig. 7. Vagotomie tronculară posterioară și seromiotomie anterioară.

Testele intraoperatorii pentru verificarea caracterului complet al vagotomiei au fost concepute de Burge și Grassi (6). Testul Burge constă în stimularea electrică a esofagului inferior vagotomizat, pentru a detecta dacă există o creștere a presiunii intragastrice, care este relevantă pentru existența unei zone încă inervate.

Testul lui Grassi determină pH-ul gastric după stimulare cu pentagastrină. Aceste teste prelungesc durata intervenției. În practică ele sunt inutile dacă se respectă datele anatomice esențiale la începutul și la sfârșitul disecției (7).

Un test mult mai simplu (8) constă în introducerea de roșu de Congo în stomac pe cale endoscopică. Mucoasa gastrică denervată va fi colorată în roșu, față de porțiunile inervate care sunt colorate în negru. Acest test permite completarea sistematică a vagotomiei, secționând nervul gastroepiploic drept care inervează marea curbură gastrică, gest care în, mod obișnuit, nu este făcut de toți chirurgii.

Complicații

Vagotomia hiperselectivă este dificil de executat la persoanele obeze. Este riscantă la pacienții în vârstă, din cauza necrozei ce poate urma devascularizării micii curburi (9). Deși rară, această complicație (9) este foarte gravă, fiind responsabilă pentru peritonita postoperatorie, ceea ce necesită o nouă intervenție operatorie, în care, pe lângă rezolvarea peritonitei, va fi necesară și rezolvarea cauzei ei, adică necroza curburii mici.

Disfagia pe care o acuză pacienții în săptămânile postoperatorii se datorește edemului traumatic al esofagului. Este tranzitoriu și, practic, totdeauna regresiv.

În timpul disecției regiunii cardiei, mecanismul anatomic antireflux este de multe ori desființat. Pentru a evita riscul esofagitei de reflux, care este în jur de 15% (7), este de preferat să se asocieze un procedeu chirurgical antireflux. Acesta poate fi o semivalvă posterioară sau închiderea unghiului His.

În timpul disecției esofagului, în cursul oricărui tip de vagotomie și mai ales la obezi, o leziune splenică poate fi întâlnită la 2-5% dintre pacienți (10). Această complicație impune uneori o splenectomie de hemostază care, în cazul practicării unei vagotomii hiperselective, va compromite vascularizația marii tuberozități gastrice.

Gastrectomiile

Se utilizează fie o *gastrectomie 2/3,* (fig. 8) prin care se realizează îndepărtarea antrului (suprimarea secreției de gastrină) și o parte din masa celulelor acido-secretante, fie numai o *antrectomie* pentru a încerca diminuarea efectelor secundare rezultate prin reducerea volumului gastric. Restabilirea continuității digestive se face printr-o anastomoză gastroduodenală Pean (Billroth I) (fig. 9 A), dacă duodenul este de bună calitate, sau printr-o anastomoză gastrojejunală pe toată tranșa gastrică Reichel-Polya (Billroth II) (fig. 9 B), sau numai pe jumătatea înspre marea curbură gastrică Finsterer (Billroth II) (fig. 9 C).

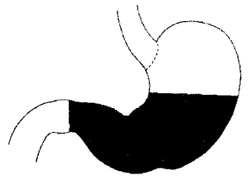


Fig. 8. Rezecție gastrică 2/3.

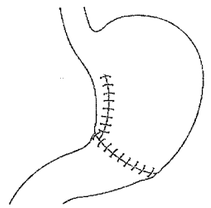


Fig. 9A. Pean (Billroth I).

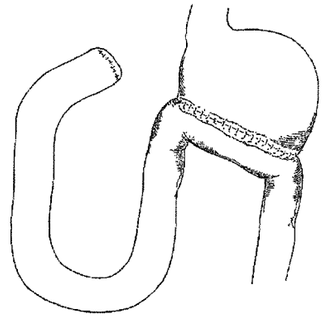


Fig. 9B. Reichel-Polya (Billroth II).

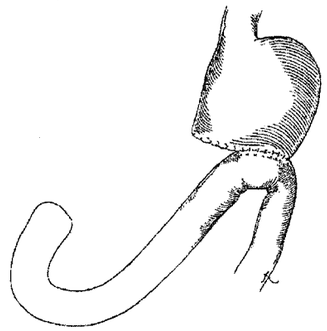


Fig. 9C. Finsterer (Billroth II).

Mortalitatea este de 2% (1), mai ridicată față de cea din vagotomie și piloroplastie – 0,5% și vagotomia supraselectivă – 0,3%. De asemenea, refluxul biliar duodenogastric este în jur de 10%, față de 5% pentru vagotomia cu piloroplastie și mai puțin de 1% în cazul pacienților cu vagotomie supraselectivă. Recidiva, în schimb, este cu mult mai scăzută (5%) decât în cazul vagotomiei cu piloroplastie (20%) sau vagotomiei supraselective (30%), o valoare mai mică fiind întâlnită numai la pacienții cu vagotomie asociată cu antrectomie (1%).

Chirurgia în ulcerul duodenal și gastric necomplicat

Cu tot tratamentul medical modern care părea să facă inutilă chirurgia în ulcerul duodenal, pare legitim să se indice un tratament chirurgical la un pacient la care două tentative de eradicare au eșuat sau în caz de recăderi frecvente în cursul tratamentului de întreținere (1). Unui pacient, la care, după eradicare, se constată o reinfestare sub tratament de întreținere și care este purtătorul unui ulcer considerat refractar, i se va propune intervenția chirurgicală, dacă orice alt factor etiologic a fost îndepărtat. Hemoragia și perforația din antecedente sunt argumente pozitive, suplimentare și valoroase în indicația chirurgicală la acești pacienți. Vârsta este considerată un bun criteriu. Un pacient în jur de 50 ani, la care tratamentul medical este urmat de recăderi frecvente, poate beneficia de tratamentul chirurgical, fără să existe riscurile afecțiunilor medicale asociate mai des peste această vârstă. Operat la acestă vârstă pacientul va fi protejat de riscurile date de complicațiile bolii ulceroase, grevate de o mortalitate importantă mai ales în fracțiunea geriatrică a populației și cu precădere în caz de hemoragie.

Unii endoscopiști consideră că ulcerele liniare sunt rezistente la tratamentul medical și că au indicație chirurgicală (11). Pentru unii autori (7), rezultatele după intervenția chirurgicală sunt cu atât mai bune cu cât suferința bolnavilor a fost mai mare (Visick III) înaintea operației.

Tratamentul chirurgical este indicat și la pacienții care pentru motive socioprofesionale, economice sau geografice nu pot urma un tratament medical, sau la pacienții care au o boală a cărui tratament (corticoterapie, antiinflamatorii) este incompatibil cu prezența unui ulcer duodenal.

În ***ulcerul duodenal,*** în cazul opțiunii chirurgicale, se poate alege între vagotomia hiperselectivă, vagotomia tronculară și antrectomie. Vagotomia hiperselectivă este benignă atât în ceea ce privește riscul imediat, cât și sechelele tardive, dar este grevată de un procent ridicat al recidivei. Cea tronculară și antrectomia oferă o securitate antiulceroasă optimă, în schimb, pentru unii autori (10) pare să fie o intervenție prea laborioasă și grevată de sechele digestive funcționale pe termen lung.

Vagotomia tronculară și drenajul gastric, precum și gastrectomia 2/3, nu au decât foarte rar indicație în chirurgia selectivă a ulcerului duodenal. Amândouă sunt urmate de sechele funcționale tardive, asemănătoare celor rezultate după vagotomia tronculară cu antrectomie, fără a oferi însă aceeași eficacitate față de recidivele tardive.

Localizarea pilorică a ulcerului se pretează la o vagotomie tronculară cu piloroantrectomie. Vagotomia hiperselectivă se va executa în ulcerul bulbar fără remaniere cicatriceală importantă.

Ulcerul gastric

Conduita este diferențiată în funcție de tipul Johnson de ulcer.

Pentru ulcerul gastric tip I, gastrectomia parțială 2/3 și-a dovedit eficacitatea în 95% dintre cazuri (1). Asocierea unei vagotomii tronculare sau a unei vagotomii hiperselective rezecției rămâne un subiect de discuție, știut fiind faptul că ulcerul gastric proximal se asociază în cea mai mare parte a cazurilor cu o hiposecreție acidă.

Pentru ulcerul gastric tip II cea mai bună metodă pare să fie vagotomia tronculară asociată cu antrectomia. Aceasta poate fi extinsă proximal în funcție de particularitatea cazului.

Pentru ulcerul gastric tip III, cu patogeneză identică cu cea a ulcerului duodenal, indicația este de vagotomie tronculară cu antrectomie.

Înainte de a indica tratamentul chirurgical, trebuie afirmată benignitatea ulcerului. Biopsiile endoscopice vor fi cerute sistematic, asigurându-se practicarea lor în număr suficient (10-12).

Mortalitatea postoperatorie

Este acceptat faptul că orice intervenție care comportă o sutură digestivă (antrectomie, piloroplastie, gastroenterostomie) prezintă un risc de fistulizare. Mortalitatea după gastrectomia 2/3 ajunge la 2%, după vagotomie cu antrectomie este de 1%, după vagotomie cu piloroplastie este de 0,5%, iar după vagotomia supraselectivă este de 0,3% (Tytgat 1988) (1). Diferite studii prospective multicentrice realizate recent au evidențiat rezultate aproape egale între diferitele tehnici chirurgicale în ceea ce privește mortalitatea, ea fiind însă totdeauna mai scăzută în intervențiile în care nu s-a făcut o anastomoză digestivă (vagotomie hiperselectivă, seromiotomie). De altfel, dacă mortalitatea nu este prea diferită între intervențiile chirurgicale, se observă totuși o diferență în morbiditatea postoperatorie, aceasta fiind de 31% după vagotomia hiperselectivă, față de 65% după vagotomia asociată cu antrectomie (12).

Bibliografie

1. Pospai D, Vallot T, Mignon M. Traitement actuel des ulcéres gastroduodénaux. Encycl. Med. Chir. Elsevier Paris, Gastroentérologie, 9-023-B-10; 1999, 28 p.

2. Paimela H, Tuompo PK, Peräkyla T et al. Peptic ulcer surgery during the H_2-receptor antagonist era: a population based epidemiological study of ulcer surgery in Helsinki from 1972 to 1987. Br.J.Surg. 1991; 78: 28-31.

3. Conférence de Consensus. Maladie ulcéreuse et gastrites á l'héure d'Helicobacter pylori. Texte des experts et du groupe de travail bibliographique. Conclusions et recommandation du jury. Gastroenterol. Clin. Biol. 1996; 20: S1- S166.

4. Taylor TV. Lesser curve superficial seromyotomy – an operation for chronic duodenal ulcer. Br. J.Surg. 1979; 66: 733-737.

5. Taylor TV, Gunn AA, MacLeod DA, MacLennon I. Anterior lesser curse seromyotomy and posterior truncal vagotomy in the treatment of chronic duodenal ulcer. Lancet 1982; 11: 846-849.

6. Pendower JE. A comparison of the Burge and Grassi intraoperative test for completeness of nerv section in parietal cell vagotomy. Br.J.Surg. 1981; 68: 83-84.

7. Johnston D, Goligher JC. Selective, high selective or truncal vagotomy in 1976. A clinical appraisal. Surg. Clin. North Am. 1976; 56: 1313-1334.

8. Donahue PE, Bombeck T, Yoshida Y, Nyhus LM. Endoscopic Congo red test during proximal gastric vagotomy. Am.J.Surg. 1987; 153: 249-255.

9. Johnston D. Operative mortality and preoperative morbidity of high selective vagotomy. Br. Med.J. 1975; 4: 545-547

10. Fourtanier G. Traitement chirurgical des ulcerés du duodénum et de l'estomac, simple et compliqués. Encycl. Med. Chir. (Paris) 1990; 9024 A10; 10p.

11. Gendre JP. Queles ulceraux faut-il operer ? Rev.Prat. 1985; 35: 477-483.

12. De Vries BC, Eeftinck Schattenkerk M, Smith EE. Prospective randomized multicentre trial or proximal gastric vagotomy or truncal vagotomy and antrectomy for chronic duodenal ulcer: results after 6-7 years. Br.J.Surg. 1983; 70: 701-703.

TUMORILE GASTRICE

CANCERUL GASTRIC

Constantin Chira, Florinel Pop, Ioan Timaru

Cadru nosologic

Cancerul gastric reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări ale tumorilor maligne la om. Adenocarcinoamele reprezintă aproximativ 90% dintre tumorile gastrice maligne, restul de 10% fiind neoplazii maligne nonepiteliale (limfoame maligne și tumori stromale). Aproximativ o treime din debuturile extralimfatice ale limfoamelor maligne nonhodgkiniene este localizată la nivelul tractului digestiv și în special la nivelul stomacului. Dintre tumorile stromale maligne mai frecvent se întâlnesc leiomiosarcomul, rabdomiosarcomul, liposarcomul și angiosarcomul.

Cancerul gastric reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, constituind una din principalele cauze ale mortalității.

Depistarea cancerului gastric, în faza terapeutic utilă, reflectă concretizarea unei politici susținute de prevenire.

Epidemiologie

La sfârșitul anului 1980, cancerul gastric reprezenta prima cauză de mortalitate în lume.

În prezent cancerul gastric ocupă locul al doilea ca frecvență (după cel pulmonar), cu un număr de cca 750.000 de cazuri noi de îmbolnăvire pe an (1).

Incidența sa este variabilă în funcție de regiunile globului, fiind foarte crescută în Japonia și în unele țări din America Latină (Chile, Costa Rica), China și foarte scăzută în Africa și India (fig.1) (2).

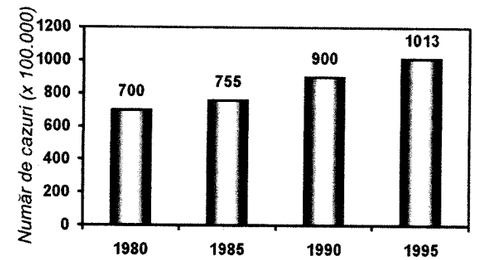


Fig. 1. Incidența cancerului gastric în perioada 1980-1995 (reprodusă după datele Agenției Internaționale pentru Cercetări în Cancer) (2).

În Franța, cancerul gastric se situează pe locul al 5-lea ca frecvență (aproximativ 8% din ansamblul patologiei canceroase), incidența fiind de ordinul a 8.500 cazuri noi pe an, cu o rată sensibil egală în zonele urbane sau rurale (3). Incidența scade de la o generație la alta la populațiile care au migrat dintr-o comunitate cu risc înalt într-una cu risc scăzut, aspect observat la familiile de japonezi emigrate în SUA. Acest fapt indică o importanță mai mare a factorilor de mediu față de cei genetici.

Cancerul gastric este rar întâlnit înainte de vârsta de 50 de ani, vârsta medie la care survine fiind de 70 de ani la bărbați și de 75 de ani la femei, iar în funcție de sex, există o netă predominanță masculină a cancerului gastric, raportul B/F fiind de 1,5-4/1 (4). Tendința generală de scădere a incidenței este contrabalansată de creșterea incidenței unor forme mai slab diferențiate, cu localizare înaltă

(joncțiunea esogastrică) și de scăderea vârstei de apariție (5,6).

Prognosticul cancerului gastric rămâne rezervat pentru că în medie doar 20% dintre aceste cancere sunt diagnosticate înainte ca ele să invadeze musculatura.

Diferitele studii epidemiologice vizând cancerele superficiale de stomac, înregistrează incidențe foarte variabile în diferite țări.

În Europa sau America de Nord cancerul gastric este diagnosticat în proporție de 10% față de 40% cât se înregistrează în Japonia (cifră care reflectă, în parte, rezultatele unei politici active pentru depistare în rândul populației asimptomatice). Vârsta medie de apariție este de 60 de ani în Europa și de 58 de ani în Japonia.

În America de Nord se constată în prezent o creștere a incidenței adenocarcinomului cardiei (2,1/100.000 în 1975 față de 3,3/100.000 în 1995) în timp ce incidența în alte regiuni gastrice se diminuează (5,1/100.000 în 1975 față de 3,7/100.000 în 1995) (2).

În ceea ce privește rata mortalității, pe primul loc se situează Japonia (39,2/100.000/an), iar pe ultimele locuri SUA (5,7/100.000/an) și Sri Lanka (3,7/ 100.000/an).

Rata mortalității standardizate în România în raport de vârstă este de 17,54/100.000/loc, diferența dintre sexe fiind semnificativă: 23,71/11,52/ 100.000 la bărbați, respectiv femei. Zonele cu mortalitate crescută sunt reprezentate de vestul Transilvaniei (Timiș, Arad), estul Transilvaniei (Covasna, Harghita), București și județul Teleorman. Mortalitatea în aceste zone variază între 18 și 22 de cazuri la 100.000 locuitori (7).

Un studiu efectuat în Cluj (8) a comparat incidența cancerului gastric în 1985 și 1995, analizând și aspectele anatomoclinice. Autorii au observat o creștere a incidenței generale de la 21,29 în 1985 la 29,4/100.000 de loc, în 1995 (43,19/B și 16,6/F). Raportul I/M (incidență /mortalitate) a fost de 1/3. Vârsta medie a pacienților a fost de 56,3 ani în 1985 și de 60,8 ani în 1995. Raportul B/F a fost de 2,5 /1 și de 2,45/1, deci fără modificări semnificative. În ambele serii au predominat localizarea antrală (48% și 50%) și tipul exulcerat (37%). Raportul carcinom intestinal/difuz a fost de 1,7/1 și de 1,8/1. S-a înregistrat o creștere semnificativă a incidenței carcinomului cu celule „în inel cu pecete", de la 10,2% la 22%. Diagnosticul cancerului gastric incipient a crescut de la 3,7% la 5,1%. A crescut și incidența localizării esogastrice, de la 3,2 la 6,18/ 100.000 de locuitori, mai ales la bărbați. A crescut ușor și numărul de pacienți sub 40 de ani care prezentau cel mai des tipul difuz și o localizare înaltă.

Etiologie

Procesul de carcinogeneză gastrică, prin care are loc trecerea de la o mucoasă normală la cancer, implică probabil numeroși factori de risc, unii intervenind într-un stadiu precoce, alții într-un stadiu mai tardiv.

Printre factorii favorizanți se regăsesc: consumul exagerat de sare, *H. pylori,* nitrații și nitriții, hidrocarburile policiclice, alcoolul, fumatul, refluxul biliar, unele vitamine (B_2, A); printre factorii protectori se află unele vitamine (C,E,B_1,B_3,B_6), seleniul, fibrele și fructele.

Antecedentele de gastrectomie, boala Biermer sau Ménétrier, adenoamele sunt considerate, de asemenea, factori de risc.

Este incriminată și o predispoziție genetică (familii cu cancer gastric sau gemeni la care s-a constatat cancer gastric).

Alimentele

Toate marile anchete epidemiologice consideră că aproximativ 30% dintre cancere sunt în legătură cu alimentația (Doll R. și colab, Hill C. și colab.) (6).

Referitor la implicarea factorilor dietetici în cancerul gastric, aceasta este dificil să fie studiată și cuantificată. Totuși unele aspecte sunt de reținut:

- importanța consumului de alimente conservate prin uscare, fum (prezența hidrocarburilor policiclice) și sare, reprezentând adevărate surse de carcinogeni; excesul de sare are un rol de potențare al efectului diferiților carcinogeni;
- implicarea nitraților și nitriților;
- transformarea nitraților din dietă în nitriți (sub influența nitrat-reductazelor) și formarea de compuși N-nitroso-nitrosamide și nitrosamine, compuși cu potențial carcinogenic, care sunt inhibați prin conservarea alimentelor la temperaturi scăzute;
- fumatul conferă un risc relativ de 2,7% în dezvoltarea cancerului gastric.

Factorii protectori sunt reprezentați de:

- consumul zilnic de fibre vegetale, cu reducerea concentrației intragastrice de nitrați;
- aportul de vitamine E, B_1, B_3, B_6 și, în special, vitamina C, care intervine în procesul de carcinogeneză prin inhibiția procesului de nitrozare și prin efectul antioxidativ (5);
- aportul de seleniu.

Helicobacter pylori

Odată cu identificarea *H. pylori*, a fost sugerat faptul că acesta ar putea reprezenta una din cauzele de cancer gastric. Într-o metaanaliză (9) publicată în 1998 se prezintă relația între infecția cu *H. pylori* și cancerul gastric. Serologia pozitivă pentru *H. pylori* la bolnavii cu cancer gastric a fost de 80% dintre cazuri. *H. pylori* este mai frecvent prezent în cancerele superficiale decât în cele avansate (93% față de 85%).

Având în vedere faptele acumulate, în 1994 Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului a declarat *H. pylori* drept „carcinogen" (10), dar un consiliu de consens al Institutului Național de Sănătate din SUA consideră afirmația nefondată.

Rolul infecției cu *H. pylori* nu este însă în mod clar dovedit, unele date fiind contradictorii, amintind în acest sens numai faptul că în Africa, unde prevalența infectiei cu *H. pylori* este crescută, incidența cancerului gastric este foarte redusă.

Afecțiuni cu risc crescut

În raport de criteriile OMS, stabilite în anul 1978, au fost definite afecțiunile cu risc crescut și leziunile preneoplazice, care impun o supraveghere atentă în cadrul programului pentru depistarea precoce a cancerului gastric.

Afecțiunile cu risc crescut de cancer gastric (leziuni precursoare) sunt reprezentate de:

- gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală (în special cea de tip III);
- anemia Biermer care conferă însă un risc scăzut de dezvoltare al cancerului gastric, de aceea, monitorizarea endoscopică și histologică este controversată;
- ulcerul gastric, fiind dovedit faptul că procesul neoplazic poate să apară în orice moment al ciclului benign al ulcerului;
- stomacul operat pentru afecțiuni benigne (ulcerul gastric sau duodenal) determina un risc de 3 ori mai mare de apariție a cancerului primitiv de bont gastric; incidența cancerului de bont gastric este mai mare în cazul rezecțiilor pentru ulcer gastric, în special la cei la care s-a practicat anastomoza de tip Billroth II;
- polipii gastrici; relația între polipii gastrici și cancer, conturată foarte precis, în special după introducerea polipectomiei endoscopice, a inclus această afecțiune în cadrul celor cu risc crescut de cancer gastric; cauza polipilor este neclară și relativ recent au fost incriminați doi factori etiologici: asocierea omeprazol – polipi fundici și asocierea infecției cu *H. pylori* – polipi hiperplastici, care variază între 50% și 90%; în mod practic, este necesară ectomia endoscopică a leziunilor protruzive gastrice, având în vedere riscul de malignizare a polipilor hiperplastici și adenomatoși, cu monitorizare endoscopică și histologică;
- gastrita Ménétrier conferă un risc de apariție al cancerului gastric de 10%.

Leziuni precanceroase

În cadrul acestei categorii, o importanță deosebită se acordă leziunilor de displazie gastrică, în special cea cu grad înalt, care reprezintă o secvență obligatorie în procesul de carcinogeneză.

Patogeneză

Carcinomatoza gastrică este un proces plurifactorial (3), necesitând parcurgerea mai multor etape (fig. 2).

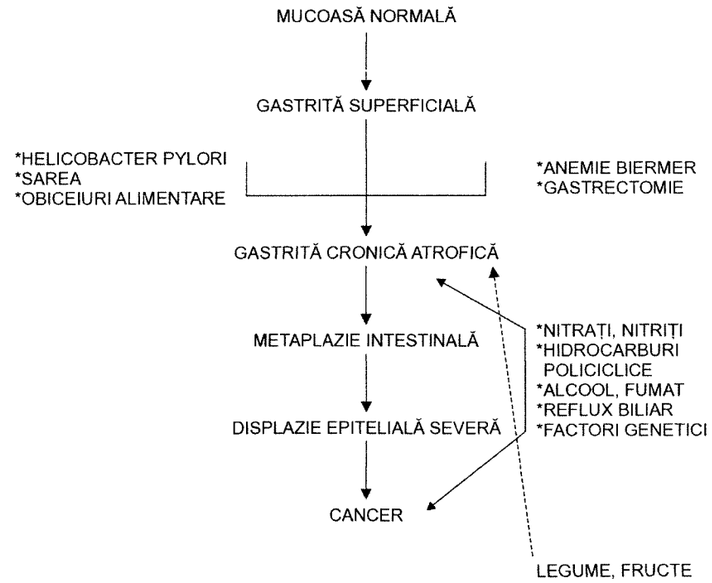


Fig. 2. Schema carcinogenezei gastrice (reprodusă după Dieumegard B. 1999) (3).

Helicobacter pylori

Implicarea majoră a *H. pylori* în carcinogeneză se bazează pe faptul că această infecție reprezintă principala cauză a gastritei cronice și pe aprofundarea studiului privind evoluția naturală a gastritei cronice, de la gastrita superficială la gastrita atrofică, metaplazia intestinală și leziunile preneoplazice (fig. 3).

În acest proces, un rol deosebit este atribuit tulpinilor *H. pylori* cag A pozitive, a căror virulență poate conduce la apariția unei inflamații severe a mucoasei gastrice, constituind, de fapt, elementul comun la bolnavii cu cancer gastric.

O excepție de la această regulă poate fi reprezentată de cancerul care se dezvoltă în absența gastritei *H. pylori*. O asemenea modalitate este estimată că survine în cca 10% dintre cazurile de cancer gastric înregistrate în țările vestice. Se consideră că în cazul acestor cancere, un rol critic au dereglările genetice, care s-ar putea baza pe instabilitatea genetică sau pe modificări ale funcțiilor genelor de stabilitate sau antimutatoare, asemănător sindroamelor de cancer ereditar ale colonului. Este posibil ca, în aceste forme de cancer, mecanismele efectoare care intervin în cazurile de cancer în care este implicat *H. pylori* să nu joace un rol semnificativ.

Modelul Correa

Până în prezent, cel mai agreat model de patogeneză a celor mai obișnuite forme de cancer gastric este cel prezentat de Correa (13).

Conceptual, acest model poate fi aplicat pentru explicarea secvențelor cunoscute sau ipotetice în cazul cancerelor gastrice de tip intestinal. Ipoteza ridică însă unele semne de întrebare referitoare la patogeneza cancerului gastric de tip difuz.

Modelul conceput de Correa indică succesiunea secvențelor pornind de la gastrita neatrofică *H. pylori* la gastrita atrofică, cu hipo- și aclorhidrie. Autorul consideră că patogeneza gastritei atrofice și a cancerului gastric este plurifactorială, context în care atât factorii de mediu înconjurător, cât și cei interni pot juca un rol important.

Modelul evidențiază faptul că, gastrita atrofică și cancerul gastric sunt în legătură cu consumul crescut de sare, subliniind însă și intervenția unor factori predispozanți moșteniți și/sau al unor deficiențe de microelemente, vitamine sau antioxidanți.

În modelul Correa, se consideră că hipo- sau aclorhidria favorizează dezvoltarea excesivă a unor ciuperci și bacterii, altele decât *H. pylori* și că aceste organisme vor produce carcinogeni, în special nitrozamine, implicate în procesul de inițiere a cancerului.

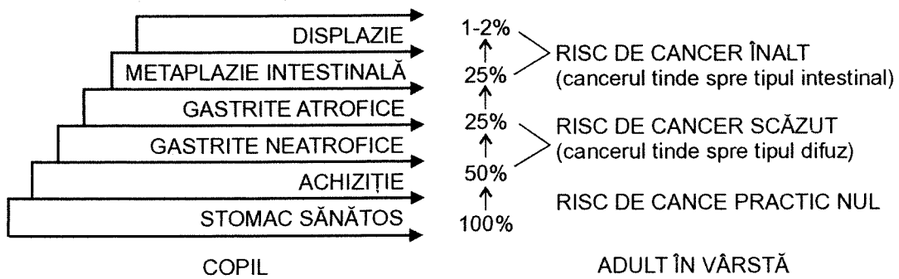


Fig. 3. Schema implicării H. Pylori și etapele leziunilor precanceroase (12).

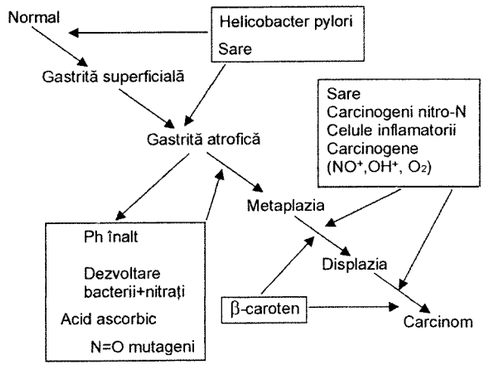


Fig. 4. Cascada evenimentelor patologice gastrice/ecologice în adenocarcinomul gastric (adaptată după Davis GR & Coreea P).

Fox (14) prezintă un nou model care include evenimentele secvențiale care survin în carcinogeneza gastrică (fig. 4).

Cancerul de tip difuz

Aproximativ 50% dintre cazurile de cancer gastric sunt de tip difuz, cele mai multe dintre ele survenind în zonele în care gastrita *H. pylori* nu este atrofică și metaplazică (14,15). Tipic, cancerul gastric de tip difuz este caracterizat prin creștere și invazie tumorală cu celule izolate, slab diferențiate sau nediferențiate. Din punct de vedere morfologic, aceste celule prezintă proprietăți asemănătoare ce cele ale celulelor foveolare gastrice normale sau ale coletului glandular.

Recent, a fost emisă de către Tahara o ipoteză referitoare la mecanismele multiple care intervin în patogeneza tipurilor difuz și intestinal ale cancerului gastric (fig. 5) (16).

Autorul consideră cheia acestei ipoteze gena *c-met* care codifică proteina *c-met,* un receptor pentru factorul de creștere al celulelor hepatice (HGF). Eliberarea HGF de către fibroblastele stromale poate conduce la dezvoltarea și evoluția cancerului prin manifestarea excesivă a *c-met.*

Prezența sau absența expresiei moleculelor de adeziune celulară, cum ar fi caderinele, poate fi importantă pentru evoluția ulterioară a neoplaziei. În prezența caderinelor, tumorile realizează diferențierea glandulară, ca de exemplu, în cancerul de tip intestinal, în timp ce, absența moleculelor de caderină va conduce la tipul difuz de creștere a celulelor neoplazice.

Acceptând ideea că ipoteza lui Tahara este corectă, înseamnă că expresia moleculelor de adeziune celulară este marcată la nivelul zonelor de epiteliu cu metaplazie intestinală și gastrită atrofică, acestea fiind leziunile cu care tipul intestinal al cancerului gastric sunt cel mai des asociate. Invers, în gastritele fără atrofie *H. pylori* pozitive, expresia acestor molecule este mult mai slabă.

Un model al carcinogenezei gastrice este și cel propus de către Sipponen și colab. (16) (fig. 6).

Markeri celulari în procesul precanceros

Bazată în mare parte pe modelele lui Vogelstein, carcinogeneza gastrointestinală se consideră că reflectă un proces cu mai multe etape de modificări morfologice, fiind însoțit de acumularea progresivă a modificărilor genetice (18).

Un asemenea model este valabil pentru înțelegerea etapelor dezvoltării tipului intestinal al cancerului gastric, așa cum a fost elaborat de Correa (19), deși relația transformărilor genetice în tipul difuz de cancer gastric este mai puțin clară. Datele epidemiologice care atestă legătura dintre infecția cronică cu *H. pylori* și dezvoltarea ulterioară a adenocarcinoamelor gastrice distale subliniază necesitatea de a examina efectul acestui carcinogen prezumtiv asupra inițierii și evoluției leziunilor preneoplazice și neoplazice ale stomacului.

Având în vedere datele, acumulate până în prezent și care se referă la evenimentele celulare moleculare din cancerul gastric, este important de elucidat dacă există una sau mai multe căi patogenetice care conduc la carcinomul gastric (20). În prezent, pentru a simplifica lucrurile, se consideră că neoplasmele cardiei nu par a fi legate de infecția *H. pylori*, în timp ce tipurile tubulare, papilare și mucinoase (clasificare OMS) ale cancerului gastric sunt considerate ca sinonime cu tipul intestinal (din clasificarea Lauren), carcinomul cu celule „în inel cu pecete", formele nediferențiate (clasificarea OMS) fiind interpretate drept tumori difuze (Lauren).

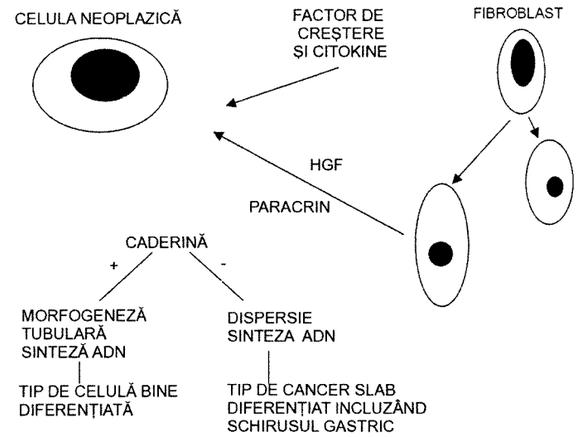


Fig. 5. Ipoteza Tahara referitoare la mecanismele moleculare ale patogenezei cancerului gastric de tip difuz și intestinal (modificat de P. Sipponen și colab.) (12).

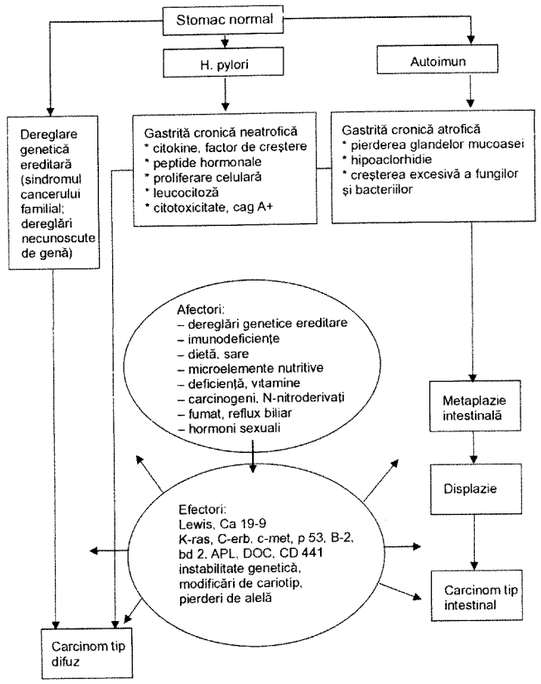


Fig. 6. Model al patogenezei cancerului gastric P. Sipponen şi colab. (16).

Date recente subliniază implicarea tulpinilor de *H. pylori* cag A pozitive în procesul de carcinogeneză. Tulpinile cag A pozitive persistă mai mult timp în stomac decât cele negative, subliniind importanţa duratei infecţiei ca factor determinant în carcinogeneza gastrică.

Densitatea bacteriană are de asemenea un rol important în faza de iniţiere tumorală (21).

Producerea locală, de către celulele epiteliale de suprafaţă în gastritele cronice, a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-) şi a interleukinei 8 determină o importantă reacţie inflamatorie, incluzând mono- şi polimorfonucleare, macrofage, limfocitele T şi B.

În prezenţa infecţiei cu *H. pylori,* are loc o creştere a ratei de proliferare a celulelor epiteliale gastrice, cu apariţia gastritei cronice şi creşterea vulnerabilităţii celulelor epiteliale la agenţi mutageni, proces în care mărirea nivelului oxidanţilor concomitent cu scăderea antioxidanţilor reprezintă o secvenţă importantă în declanşarea procesului de carcinogeneză (22).

În prezent se consideră că aproximativ 50% dintre bolnavii infectati cu *H. pylori* dezvoltă gastrite atrofice. Dintre aceştia, 80% (reprezentând 40% din totalul populaţiei infectate) dezvoltă metaplazie intestinală, iar 20% sau 80% din total dezvoltă metaplazie intestinală de tip III sau displazie de grad scăzut. Aproximativ 10-20% dintre aceştia sau 0,8-1,6% din total vor dezvolta cancer gastric (23). Pornind de la datele care atestă implicarea infecţiei cu *H. pylori* în carcinogeneza gastrică, se propune un model (conform modelului Markov de „selecţie neprelucrată") prin care se estimează subiecţii *H. pylori* pozitivi, cu risc de carcinom gastric (17) (fig. 7).

Dintre persoanele infectate cu *H. pylori,* rata gastritelor atrofice este de aproximativ 2% pe an. Incidenţa anuală a cancerului gastric la bolnavii cu gastrite atrofice este de aproximativ 0,3-0,6% pe an. La o speranţă de viaţă normală, 60% din populaţie va dezvolta o formă de gastrită atrofică, ceea ce reprezintă o rată de apariţie a cancerului gastric de 1-1,5% din totalul populaţiei.

Creşterea incidenţei cancerului cardiei poate fi explicată prin scăderea prevalenţei infecţiei *H. pylori*, în special a tipului cag A-pozitiv.

Proliferarea şi apoptoza în carcinogeneza gastrică

Proliferarea crescută a celulelor este o constatare obişnuită în preneoplazie şi neoplazie. Conform modelului propus de Ames şi colab. (18), proliferarea celulelor predispune la cancer prin mărirea şansei de apariţie a mutaţiilor somatice.

Modificările în stabilitatea genomică şi mutaţiile sau modificările în genomul celular tumoral pot să apară cu mult înaintea apariţiei leziunilor preneoplazice sau neoplazice evidente, afirmaţii care sunt susţinute de o serie de fapte: sinteza anormală a glicoproteinelor mucusului (grupa de sânge Lewis, CA 19-9, Sialyl Le (x) etc.) şi expresia anormală a genei K-ras în cazul bolnavilor cu gastrită cronică sau metaplazie intestinală.

Concepţii mai recente referitoare la carcinogeneză subliniază că această proliferare necontrolată, caracteristică cancerului, nu se datorează numai înmulţirii sporite a celulelor, ci şi unei deficienţe relative care intervine în moartea programată a celulelor (apoptoza) (24) în cancerul gastric. Shinohara şi colab. (18), studiind piesele de rezecţie gastrică, constată existenţa unei diferenţe între valorile indicelui apoptotic înregistrat la nivelul tumorilor bine diferenţiate faţă de cele slab diferenţiate.

Diverse studii au demonstrat creşterea ratei de proliferare a celulelor epiteliale gastrice în stările preneoplazice, iar mai recent şi în gastrita cronică asociată infecţiei cu *H. pylori.*

Relaţiile între activitatea de proliferare celulară din cancerul gastric şi epiteliul normal pot fi studiate prin tehnica citometriei de flux, activitatea enzimei ornitin decarboxilază sau prin determinarea cantitativă a regiunilor organizatorului nucleolar (AgNORs), marker indirect al proliferării.

Evenimentele moleculare implicate în carcinogeneza gastrică

Gena p53

Mutaţia genei *p53* este una dintre cele mai comune anomalii găsite în cancerul uman, datorită, probabil, rolului esenţial al acestei gene în reglarea ciclului celulei normale.

Anomaliile genei *p53* care sunt descrise în cancerul uman sunt de obicei mutaţii punctiforme sau deleţii alelice, care vor conduce la pierderea funcţiei genei *p53*, astfel încât acest „gardian al genomului" nu mai poate activa căile de protecţie care intervin în oprirea ciclului celulei şi apoptozei.

Utilizând imunohistochimia şi PCR-SSCP, mutaţiile genei *p53* au fost detectate la aproximativ 50% dintre cancerele gastrice avansate (25,26).

A fost semnalat şi faptul că în timp ce cancerele gastrice timpurii de tip intestinal au o frecvenţă ridicată a mutaţiei genei *p53,* între 30 şi 40%, în cancerele gastrice de tip difuz, aceasta a fost constatată sub 5%, considerându-se că în această situaţie mutaţiile *p53* survin într-o fază tardivă (18).

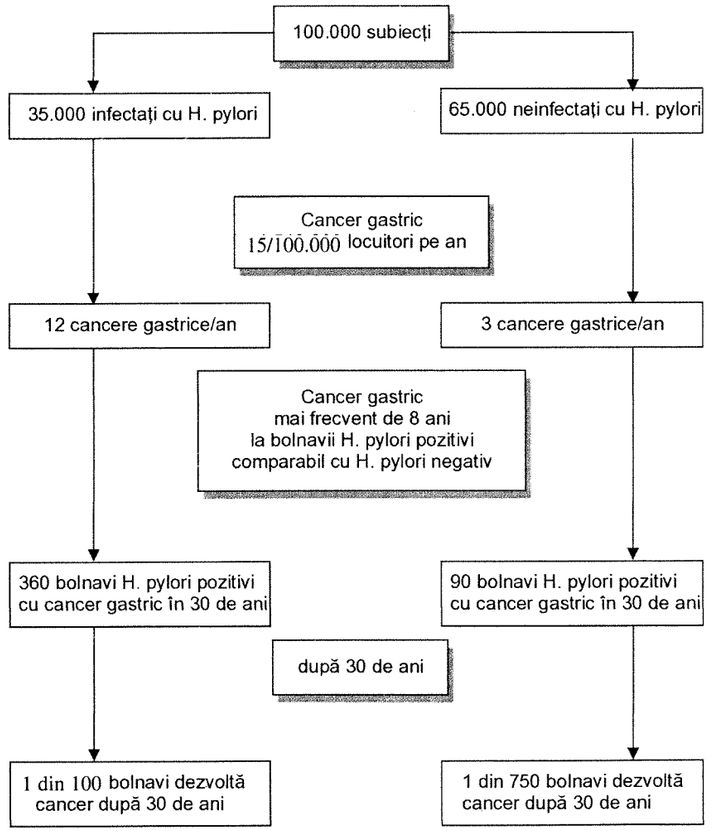


Fig. 7. Proporţia de subiecţi *H. pylori* pozitivi care vor dezvolta cancer gastric.

Alte studii relevă că mutațiile *p53* au fost identificate și în cancerul gastric cu metastaze într-un procent de 77% (27).

În general, se consideră că acumularea *p53* se corelează cu prezența metastazelor ganglionare și cu o rată de supraviețuire redusă semnificativ (28, 29).

În studiile de imunohistochimie la pacienții cu mucoasa gastrică normală, gastrită cronică sau metaplazie intestinală nu au fost evidențiate modificări ale *p53;* în schimb acestea au fost constatate la bolnavii cu displazie severă sau cancer gastric precoce, intestinal sau difuz (30).

Anomaliile genei *p53* sunt considerate ca fiind caracteristice în cazurile cu displazie gastrică (25). S-au constatat mutații ale genei *p53* prin PCR-SSCP în cinci din 19 zone displazice din stomacul rezecat pentru cancer.

Aproximativ 15% dintre cazurile cu displazie asociată tumorilor gastrice au fost pozitive pentru *p53* prin tehnicile de imunohistochimie (31), supraexpresia genei *p53* s-a limitat la cazurile cu displazie de grad înalt (67% dintre cazuri) (32).

Aceste constatări au sugerat faptul că punerea în evidență a anomaliilor *p53* poate contribui la recunoașterea histologică a displaziei de grad înalt în biopsiile gastrice, în special în cazurile de gastrită activă sau erozivă, unde diferențierea dintre hiperplazia epitelială regenerativă și displazia de grad înalt poate fi dificilă.

În ceea ce privește relația mutațiilor *p53* și infecția cu *H. pylori,* aceasta nu este clar definită. Nu se cunoaște dacă *H. pylori* și/sau reacția inflamatorie asociată produc mutații ale *p53* sau dacă infecția cu *H. pylori* și aceste mutații ale *p53* sunt evenimente sinergice în carcinogeneza gastrică.

TGF-beta și instabilitatea microsateliților

Familia TGF-beta (factorul de transformare a creșterii) cuprinde dimeri de polipeptide legați bisulfidic, înrudiți structural și care afectează înmulțirea, diferențierea, apoptoza și interacțiunea celulelor cu matricea celulară (33).

Au fost identificați până în prezent trei tipuri de receptori TGF-ß:

- TGF I este implicat în sinteza fibronectinei, având efecte și asupra matricei extracelulare;
- TGFR II reprezintă principalul receptor implicat în efectul antiproliferativ, în cel apoptotic și fosforilarea proteinei retinoblastomului;
- TGFR III nu este implicat în transducția de semnale mediată de TGF-ß.

TGF-ß este produs de celulele epiteliale gastrice, inclusiv liniile celulare ale cancerului gastric (34) și intervine atât în inhibarea creșterii, cât și în provocarea apoptozei după oprirea ciclului celular în faza G1/S (35), chiar dacă modul de acțiune este încă neclar. Se presupune că există o implicare a *c-myc* și o reducere în exprimarea ciclinelor, și anume ciclina A și kinaza dependentă de ciclina cdk 2.

Majoritatea mutațiilor TGF-RII poate fi secundară față de instabilitatea microsateliților (36) (secvențe de nucleotide scurte și repetate ce se regăsesc la nivelul genomului).

Nu există însă un consens dacă instabilitatea microsateliților este asociată cu un anumit tip histologic de cancer gastric (intestinal față de difuz). Sunt incertitudini și în ceea ce privește instabilitatea microsateliților: este limitată numai la anumite zone din stomac sau este legată de mutațiile *p53,* mutațiile APC sau exprimarea *ras*.

Se consideră că instabilitatea microsateliților poate să survină destul de repede în procesul tumoral (37,38).

Instabilitatea microsateliților a fost absentă în mucoasa gastrică normală, față de instabilitatea constatată la 43% dintre cazurile de metaplazie intestinală și 67% în adenocarcinoame (18).

Ciclinele

Ciclinele reprezintă o familie de proteine care, prin interacțiunea cu kinazele ce depind de ciclină (CDKs), reglează evoluția celulelor în timpul ciclului celular.

Mutația și manifestarea excesivă a genelor ciclinei a fost descoperită într-o serie de cancere umane (39).

Exprimarea ciclinei în stomac a fost investigată prin examinări histochimice într-un număr restrâns de cancere gastrice. Creșterea exprimării ciclinei D1 a fost constatată la aproape jumătate din totalul cancerelor gastrice situate atât la nivelul corpului, cât și al cardiei, mai frecvent în tipul intestinal decât în cel difuz (40).

O lucrare recentă identifică proteinele care sunt capabile să inhibe kinazele ce depind de cicline, incluzând p15, p16, p21 (cip 1/waf 1) și p27. Acești inhibitori cdk sunt implicați în reglarea ciclului celular și pot avea proprietăți asemănătoare genelor supresoare ale tumorii.

Se consideră că cercetări ulterioare asupra ciclinelor, kinazelor dependente de ciclină și inhibitorilor acestora pot servi la aprofundarea modului în care *H. pylori* influențează proliferarea și apoptoza celulelor epiteliale.

Alte oncogene și gene supresoare ale tumorii

Complexul E-caderină-cateninâ

E-caderina cu rol important în adeziunea celulelor epiteliale gastrice interacționează cu citoscheletul intracelular prin moleculele citoplasmei denumite catenine (alfa, beta, gama).

În general, în cancerul gastric și, în particular, în tipul difuz s-a constatat o reducere a nivelului E-caderinei (41).

Gena DCC

Această genă, descoperită în cancerul de colon, este o genă supresoare tumorală situată la nivelul cromozomului 18q21.

Pierderea heterozigozității la 18q a fost constatată la 61% dintre cancerele gastrice, incluzând și majoritatea celor gastrice precoce (14).

Gena APC

Mutațiile genei APC *(adenomatosis polyposis coli)* și MCC *(mutated in colon cancer),* situate pe cromozomul 5q, pot fi depistate la aproximativ 64% dintre cazuri (42).

Oncogena K-ras

Activitatea oncogenei K-ras, precum și c-erb, și transcripția anormală a AD3 pot constitui evenimente comune în cancerul gastric (43).

Proteina retinoblastomului

Reprezintă o proteină de 105-110kDa care, în stare activă sau hipofosforilată, determină supresia evoluției ciclului celulei la G1, prin legătura cu factorul de transcripție E2F. Studii recente, examinând expresia retinoblastomului în stomac prin imunohistochimie, constată expresia acestei proteine în proliferarea normală a celulelor epiteliului gastric, dar și creșterea în zonele proliferative din gastritele cronice sau cele cu metaplazie intestinală, în displazie și în cancerele gastrice, reflectând probabil proliferarea celulară (18).

Factori de creștere a peptidelor în carcinogeneza gastrică

Dezvoltarea normală și diferențierea celulelor în tractul gastrointestinal se află sub influența secreției autocrine și paracrine a factorilor de creștere ai peptidelor care sunt responsabile de controlul maturației, diferențierii și apoptozei.

În general, factorii de creștere a peptidelor din stomac interacționează cu receptorii de la suprafața celulelor și activează tirozin-kinaza citoplasmatică.

Familia factorilor epidermali de creștere (EGF)

Membrii familiei EGT sunt mitogeni în numeroase țesuturi, mijlocind efectele lor după legarea cu receptorii specifici, receptorul EGF (receptor EGF tip I) și receptorul EGF tip II, cunoscuți de asemenea ca c-erb-B2 (Her2-neu, p185 c-neu).

Stomacul nu sintetizează probabil EGF, principala sursă fiind glandele salivare. TGF-alfa, principalul *EGF-like growth factor* produs de stomacul normal, este sintetizat în principal de coletul celulelor mucoasei. Imunoreactivitatea TGF-alfa este prezentă în metaplazia intestinală și în tipul intestinal al cancerelor gastrice, dar se manifestă mai puțin obișnuit în cancerele difuze (44).

Familia factorului de creștere fibroblastică

În prezent, se cunoaște relativ puțin despre acești factori de creștere în cadrul cancerului, cu excepția genei k-sam, care codează un receptor al factorilor de creștere a fibroblastului.

Se consideră că amplificarea acestei gene poate să survină la aproximativ 20% dintre cancerele gastrice de tip difuz (46).

Alte evenimente moleculare

Telomeraza

În condiții normale, odată cu maturizarea celulelor crește numărul de diviziuni ale celulei, producându-se o pierdere progresivă a nucleotidelor situate la capătul telomeric al cromozomului, datorită unei lipse de activitate a telomerazei.

În cancerul gastric se constată activitatea telomerazei la un număr semnificativ de cazuri, aspect neconstatat în cazurile normale (47).

Genele homeobox

În ultimii ani, diferite studii relevă importanța genei Cdx-1 în dezvoltarea metaplaziei intestinale, dar nu și în fazele următoare ale carcinogenezei gastrice. Nu se știe sigur dacă manifestarea genei Cdx-1 este de importanță etiologică sau mai degrabă un marker al metaplaziei intestinale.

O sinteză a acestor modificări moleculare este redată în tabelul I (25).

Nici una din clasificările propuse de-a lungul timpului nu este completă, din cauza heterogenității histologice și histogenetice. O clasificare a cancerului gastric care să îmbine etiopatogeneza, aspectul histopatologic și prognosticul rămâne o problemă deschisă în patologie. Clasificarea propusă de Goseki încearcă să coreleze aspectele histogenetice cu cele morfopatologice. Numeroase observații au evidențiat în majoritatea cazurilor o heterogenitate mai mare decât cele patru tipuri Goseki (57).

Aspecte microscopice

Carcinomul gastric este un adenocarcinom. Clasificările prezentate mai sus îmbină descrierea tipului celular și a arhitecturii histologice cu gradul de diferențiere secretorie, modul de expansiune sau reacția stromală. Realizarea unei clasificări a cancerului gastric care să îmbine toate aceste aspecte și să aibă o certă valoare prognostică este dificil de realizat din cauza complexității structurale a mucoasei gastrice normale și metaplazice.

Tabelul I

Morfopatologie

Clasificarea macroscopică
Este descrisă la capitolul de endoscopie.

Clasificarea histologică
Sunt în uz numeroase clasificări pe criterii histologice.

Clasificarea OMS (48, 49)
Adenocarcinom
- papilar;
- tubular;
- mucinos
- cu celule „în inel cu pecete".

Carcinom adenoscuamos;
Carcinom cu celule scuamoase;
Carcinom cu celule mici;
Carcinom nediferențiat.

Clasificarea Lauren (1965) (50):
- intestinal;
- difuz;
- mixt.

Clasificarea Ming (1977) (51) – după tipul de invazie:
- tipul expansiv;
- tipul infiltrativ.

Clasificarea Jass (1980) (52):
- carcinom de tip gastric;
- carcinom de tip intestinal.

Clasificarea Nakamura (1983) (53):
- carcinom bine diferențiat;
- carcinom slab diferențiat.

Clasificarea Murayama (1983) (criterii de microscopie electronică și histochimie) (54):
- carcinoame mucosecretoare;
- tumori neuroendocrine;
- tumori compuse.

Clasificarea Goseki (1992) (55,56) – clasificarea adoptată și nuanțată de Societatea Japoneză pentru Cercetarea Cancerului Gastric:

Grupul I: diferențiere tubulară bună, slabă secreție de mucus (tub 1 și tub 2 – adenocarcinom bine, moderat diferențiat și adenocarcinom papilar-pap);
Grupul II: diferențiere tubulară bună, bogată secreție de mucus (muc – adenocarcinom mucinos);
Grupul III: diferențiere tubulară slabă, slabă secreție de mucus (por – adenocarcinom slab diferențiat, tub 2 și Ud – carcinom nediferențiat);
Grupul IV: diferențiere tubulară slabă, bogată secreție de mucus (sig – adenocarcinom cu celule în „inel cu pecete").

Trei criterii definesc valoarea unei clasificări histologice: indicația etiologiei și histogenezei leziunii, gradul de predicție prognostică și reproductibilitatea. Nici una din clasificările existente nu îndeplinește toate aceste criterii. Clasificările descriptive strict microscopice (clasificarea OMS sau Murayama) au o valoare limitată, mai ales în raport cu stadiul bolii, fiind criticate frecvent de unii autori încă din anii '80 (60). Clasificarea propusă de Lauren în 1965 (52) introduce un concept nou, îmbinând histologia cu modul de extensie. Astfel, tipul intestinal este un adenocarcinom tubular sau vilos bine diferențiat și definit în periferie, iar tipul difuz mai puțin diferențiat este imprecis delimitat, asociind un prognostic sever. Deși Ming (53) simplifică lucrurile, considerând că doar modul de progresie a cancerului are importanță, în ambele clasificări nu se poate încadra un procent important de cazuri (sau sunt considerate „inclasificabile"). Lauren încearcă să introducă și un element histogenetic, considerând că metaplazia intestinală (MI) este leziunea pe care apare cancerul gastric de tip intestinal. Totuși heterogenitatea celulelor tumorale în cancerul gastric, care este o particularitate a acestei neoplazii, face greu aplicabilă clasificarea Lauren (61,62). Implicarea gastritelor induse de HP a estompat și mai mult componenta histogenetică a clasificării.

OMS recomandă clasificarea cancerului gastric după tipul histologic dominant, componentele minore fiind menționate doar la descrierea leziunii. Sunt descrise mai multe tipuri morfopatologice:

Adenocarcinomul papilar (AC) este compus din celule epiteliale cilindro-cubice, cu grade variabile de pleomorfism celular și nuclear, dispuse pe un ax conjunctivo-vascular. Prezența adițională a unor structuri tubulare este descrisă ca AC papilo-tubular. Macroscopic, AC papilar se prezintă frecvent ca o leziune polipoidă. La nivelul frontului de invazie tumoarea realizează fronturi largi (tipul expansiv a lui Ming), fiind însoțită frecvent de o bogata reacție inflamatorie.

Adenocarcinomul tubular este constituit din structuri tubulare cu diametru variabil, uneori realizând dilatații chistice. Stroma este de obicei abundentă și fibroasă. Celulele tumorale sunt de formă cilindro-cubică sau aplatizate în cazul acumulării de mucus și al dilatației chistice. Adenocarcinoamele compuse din structuri acinare și solide, ca și cele însoțite de o stromă limfoidă, sunt incluse tot în acest grup.

Adenocarcinomul mucinos este constituit în mai mult de 50% din compoziția sa din mucus extracelular. Tumorile bine diferențiate sunt constituite din glande mărginite de un epiteliu cilindric mucosecretant, în timp ce în formele mai puțin diferențiate se observă o dispoziție trabeculară sau izolată a celulelor, care uneori iau aspect de „inel cu pecete". Termenul de carcinom cu celule în „inel cu pecete" este rezervat tumorilor în care cea mai mare parte din tumoare este compusă din acest tip de celulă. Cele două aspecte pot fi întâlnite în aceeași tumoare. Denumirea de adenocarcinom mucinos este sinonimă cu cele de carcinom mucoid, coloid, muconodular sau coloid-mucos. Adenocarcinomul cu celule în „inel cu pecete" este constituit din celule izolate sau dispuse în mici cuiburi, caracterizate prin acumularea de mucus în citoplasmă. Histochimic, este prezent mucusul neutru, acid sau amestec. Se pot observa și celule cu mai multe vacuole mici sau granule eozinofile corespunzătoare mucusului neutru, precum și celule fără mucus. Aceste tipuri se pot asocia și funcțional, sunt glandulare, ceea ce explică prezența frecventă a câtorva structuri glandulare. Acest tip de carcinom tinde să infiltreze difuz și este asociat adesea cu o fibroză importantă, responsabilă pentru aspectul schiros (denumit și linită plastică).

Carcinomul adenoscuamos asociază în aceeași tumoare o componentă de adenocarcinom și una de carcinom epidermoid. Se exclud din această definiție cazurile care asociază metaplazie epidermoidă. O demarcare strictă între cele două componente caracterizează o tumoare de coliziune.

Carcinomul epidermoid, de obicei întâlnit în zona cardiei, reprezintă cel mai des o tumoare esofagiană.

Carcinomul cu celule mici (carcinomul neuroendocrin), similar cu cel cu cel pulmonar, prezintă o creștere de tip solid, în plaje, uneori cu focare de diferențiere acinară. Citoplasma apare bine delimitată, granular-eozinofilă. Nucleii sunt uniformi, rotunzi-ovali cu frecvente mitoze. Multe celule conțin granule argirofile, evidențiabile prin coloratia Grimelius sau de granulații citoplasmatice la ME. Asocierea cu un adenocarcinom a fost denumită carcinom mixt cu componentă endocrină și glandulară.

Carcinomul nediferențiat este o tumoare epitelială malignă care nu prezintă nici o diferențiere.

În 1992, Goseki (56) a propus o clasificare în care îmbină criteriile histologice reprezentate de gradul de diferențiere tubulară cu cele funcționale reprezentate de cantitatea de mucus produsă, individualizând patru clase. Studiul lui Goseki efectuat pe 200 de autopsii a demonstrat că cancerele gastrice din clasa I tind să metastazeze pe cale hematogenă, în timp ce carcinoamele din clasa IV au o expansiune prin infiltrare directă, prin metastaze ganglionare și peritoneale. O analiză multidimensională a demonstrat valoarea prognostică a acestei clasificări (63).

Tumorile bogate în mucus au un prognostic mai rău comparat cu cele sărace în mucus.

Există de asemenea, o corelație între nivelul reacției inflamatorii stromale și rata supraviețuirii la 5 ani (64,65).

Prezența unei strome fibroase nu se acompaniază de o creștere a supraviețuirii la 5 ani.

Cancerul gastric superficial

Microscopic, carcinomul superficial poate realiza aspecte tubulare, papilare sau cu celule izolate în „inel cu pecete", slab diferențiate sau mucinoase.

De obicei, focare multiple de carcinom sunt separate de zone de mucoasă atrofică. Submucoasa adiacentă este frecvent transformată printr-un proces important de scleroză. Această leziune este asociată unei boli ulceroase în 15% dintre cazuri.

Evoluția carcinomului superficial este întotdeauna locală și superficială, cu invadarea limitată la submucoasă, cu posibilitatea apariției unor metastaze ganglionare.

Cancerul gastric precoce nu este sinonim cu un cancer gastric mic. El poate măsura de la 0,5-10 cm și poate avea zone de mucoasă indemnă, responsabile pentru rezultatul negativ al unor biopsii. Au fost descrise atât forme de cancer gastric precoce măsurând sub 0,5 cm *(minute gastric cancers* al autorilor japonezi*),* cât și forme cu răspândire pe o arie mare a mucoasei *(superficial spreading type* descris de Stout în 1943).

În 10% dintre cazuri se descriu focare multiple de cancer gastric precoce. Cancerului gastric precoce evoluează spre cancer gastric avansat.

Prognosticul este estimat ca excelent, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de mai mult de 80%.

Forme rare de carcinom gastric

S-au descris forme pure de carcinom scuamos (66,67) și adenocarcinom hepatoid (68,69,70) în care pe unele arii ale unui adenocarcinom tipic apar focare de celule asemănătoare hepatocarcinomului. Acestea pot secreta bilă și sunt pozitive la imunomarcarea pentru alfa-fetoproteină. Au mai fost descrise carcinoame cu celule parietale (71,72), coriocarcinoame (73) și tumori cu diferențiere rabdoidă (74). Foarte rar s-au descris carcinosarcoame (75,76) sau carcinoame cu celule fuziforme (77).

Stadializarea

În funcție de *gradul de interesare a peretelui gastric* se recunosc:
- cancerul gastric precoce *(early gastric cancer)* care este un carcinom care se limitează doar la mucoasă sau mucoasă și submucoasă, cu sau fără metastaze ganglionare (48);
- cancerul gastric avansat, care penetrează musculara proprie.

Sistemul TNM

Sistemul TNM de stadializare este definit de trei factori principali:
- profunzimea invaziei tumorii primare (T);
- metastazele în ganglionii regionali (N);
- metastazele la distanță (M) (59) (tabelul II).

Pentru clasificarea clinică se folosesc abrevierile cT, cN şi cM, iar pentru cea patologică pT, pN şi pM.

Sediul primar al tumorii este desemnat cu literele A (antrum), M (regiunea centrală a stomacului), C (cardia) şi E (esofag).

To: tumoarea primară neevidenţiabilă;
Tis: tumoarea intraepitelială, fără invazia laminei propria (carcinom *in situ);*
T1: tumoarea invadează mucoasa sau submucoasa (echivalent *early carcinoma);*
T2: tumoarea invadează musculara proprie sau subseroasa;
T3: tumoarea penetrează seroasa (peritoneul visceral) fără invazia structurilor adiacente;
T4: tumoarea invadează structurile adiacente.

Stadializarea ganglionilor (N) se face în funcţie de distanţa ganglionilor metastatici faţă de tumoarea primară:

Nx: ganglionii limfatici nu pot fi evaluaţi;
No: fără metastaze în gg. limfatici regionali;
N1: metastaze în gg. limfatici regionali perigastrici la 3 cm de marginea tumorii primare (1-6 ganglioni);
N2: metastaze în gg. limfatici perigastrici distali, la peste 3 cm de marginea tumorii primare sau în grupurile ganglionare de-a lungul arterelor gastrică stângă, hepatică comună, splenică, celiacă (7-15 ganglioni);
N3: metastaze în alţi gg. limfatici intraabdominali (mai mult de 15 ganglioni).

Stadializarea metastazelor la distanţă se face astfel:

Mx: prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi evaluată;
M0: fără metastaze la distanţă;
M1: cu metastaze la distanţă.

Displazia gastrică

Displazia gastrică (DG) se consideră a fi penultimul stadiu în carcinogeneza gastrică. Criteriile de diagnostic şi sistemul de gradare au evoluat diferit, mai ales datorită modului de interpretare a conceptelor de cancer preinvaziv şi cancer precoce *(early)* al patologilor europeni şi japonezi. Indicaţiile terapeutice sunt de asemenea controversate.

În patologia gastrointestinală termenul de displazie este utilizat pentru a desemna o leziune epitelială sigur neoplazică noninvazivă (78,79,80,81).

Asocierea dintre epiteliul displazic şi adenocarcinomul gastric a fost urmărită prin analiza pieselor de gastrectomie, sugerându-se rolul DG ca leziune precursoare. Displazia moderată şi severă a fost asociată cu 40-100% dintre cancerele precoce şi a fost observată în mucoasa adiacentă între 5-80% dintre adenocarcinoamele avansate, sugerând rolul direct în geneza acestora (81,82,83).

Tabelul II

Stadializare pTNM

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul IA	T1	N0	M0
Stadiul IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadiul II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadiul IIIB	T3	N2	M0
Stadiul IV	T4	N1,N2,N3	M0
	T1,T2,T3	N3	M0
	Orice T	Orice N	M1

DG se caracterizează microscopic printr-o serie de alterări histologice care pot fi împărţite în:

- alterări citologice:
  - depleţia de mucine citoplasmatice;
  - *crowding*/pleomorfism celular;
  - hipercromazie nucleară;
- pleomorfism, stratificare, creşterea raportului nucleo-citoplasmatic;
  - creşterea activităţii mitotice, şi
- alterări arhitecturale:
  - dezorganizare glandulară;
  - glande înmugurite cu ramificaţii şi dilataţii neregulate;
  - plicaturări intraluminale.

Cea mai frecventă DG raportată este cea adenomatoasă, considerată precursor al adenocarcinomului de tip intestinal (sau tubular), cel mai frecvent tip de cancer gastric din cadrul populaţiei cu risc (84).

Displazia adenomatoasă

Acest termen desemnează aspecte histologice similare celor observate în leziunile adenomatoase ale colonului, leziunilor displazice apărute în cursul bolilor inflamatorii cronice ale intestinului şi pe epiteliul Barrett (85).

Există o serie de confuzii în utilizarea termenilor adenom şi displazie. DG poate apărea ca un proces plat sau depresat sau se poate prezenta ca o leziune protruzivă, circumscrisă, la suprafaţa mucoasei, denumită uneori adenom (86,87).

Cele mai multe adenoame gastrice sunt sesile şi prezintă o arhitectură plată, tubulară, tubuloviloasă sau viloasă (88,89,90).

Termenul displazie criptică a fost utilizat pentru a descrie modificări displazice dezvoltate cu precădere în porţiunile profunde ale mucoasei (83).

Tipul II de DG

Tipul II de DG, denumită şi *displazie hiperplastică,* apare frecvent pe un fond de gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală imatură (81,91, 92). Aspectele histologice sunt mai puţin bine stabilite decât în displazia adenomatoasă. Arhitectural, prezintă o hiperplazie foveolară cu glande ramificate şi falduri epiteliale. Epiteliul de suprafaţă este format din celule columnare, cu citoplasma palidă şi pierderea polarităţii, nuclei ovali hipercromatici şi rare celule caliciforme. Forma medie a acestui tip de displazie este uşor de confundat cu modificările regenerative. În formele severe nucleii devin proeminent veziculari, cu creşterea raportului nucleocitoplasmatic şi prezenţa nucleoliilor proeminenţi. Nucleii apar stratificaţi cu numeroase mitoze.

Displazia în zona coletului

Leziunile precursoare ale carcinomului gastric de tip difuz sunt mai dificil de evaluat. Acest carcinom se caracterizează prin infiltrarea unor celule izolate în corion şi se dezvoltă pe o mucoasă nonmetaplazică (88,93).

Observaţiile imediate arată că celulele tumorale par să provină din regiunea coletului unor glande tubulare sinuoase. În aceasta regiune se observă prezenţa unor celule mai mari, cu citoplasma clară, nuclei măriţi ca volum, vacuolaţi, cu nucleoli proeminenţi, cu pierderea polarităţii nucleare, semănând cu cei din leziunile invazive de acest tip. Acest fel de displazie a fost denumit displazia coletului glandei tubulare sau displazia globoidă. Evoluţia modificărilor a putut fi reprodusă experimental (94). Aceasta poate fi subtilă şi recunoscută doar prin metode morfometrice (95).

Observarea acestui tip de leziune pe fragmentele prelevate endoscopic nu determină indicaţia de rezecţie ca în cazul displaziei adenomatoase severe, ci urmărirea periodică.

Polipi cu acest tip de displazie nu par să existe sau nu sunt recunoscuţi.

Gradarea displaziei adenomatoase

În funcţie de severitatea anomaliilor histologice DG a fost gradată fie în două categorii – displazie de grad scăzut – LGD *(low grade dysplasia)* şi de grad înalt – HGD *(high grade dysplasia)* sau în trei categorii – displazie uşoară, medie sau severă (83,85,87,91,92).

Sistemul în două categorii este mai reproductibil. În 1984, Ming şi un grup larg de specialişti au recomandat ca displazia moderată şi severă să fie grupate într-o singură categorie deoarece nu pot fi deosebite cu precizie şi, de altfel, cel mai des ele coexistă (96).

Se exclud aspectele reparatorii care mimează DG.

În DG de grad redus, glandele au nucleii înghesuiţi, situaţi bazal şi cromatina densă. Nucleii sunt elongaţi şi subţiri, pseudostratificaţi, dar cu polaritatea păstrată şi situaţi în 1/2 bazală sau cel mult la 2/3 de bază. Clasic, în DG moderată nucleii sunt situaţi în 2/3 superioare.

În DG de grad înalt, nucleii ajung frecvent în regiunea apicală în varianta adenomatoasă, dar în tipul II de DG sunt adesea ovali, rotunzi sau de formă neregulată, cu agregate cromatiniene, situaţi în jumătatea bazală. Des pot fi observaţi nucleoli proeminenţi şi frecvente mitoze. Nucleii situaţi apical şi-au pierdut, parţial sau total, polaritatea. Deoarece celulele sunt mici şi cuboidale, iar nucleii relativ mari, aceştia ocupă o mare parte din volumul celular, făcând dificilă distincţia dintre DG de grad scăzut şi înalt. DG de grad scăzut poate fi dificil de distins de modificările epiteliale de tip reactiv/regenerativ. În acestea din urmă celulele apar imature, cuboidale, cu citoplasma bazofilă şi nuclei veziculari. Secreţia de mucus este redusă sau absentă. Pot avea formă şi dimensiuni regulate, cu nuclei situaţi bazal sau central. Dacă apare, pseudostratificarea este net mai redusă decât în DG adenomatoasă. Mitozele sunt adesea prezente, dar nu atipice sau prezente în suprafaţă. Este mai puţin cunoscut faptul că orice leziune displazică poate da naştere direct unui carcinom cu morfologie identică. Nu există un consens dacă modificările etichetate drept carcinom *in situ* sunt de tip arhitectural, citologic sau implică ambele modificări. Mai mult, în Japonia, multe leziuni numite displazie de grad înalt sunt numite şi carcinom, mai ales cele de tip II. Aceasta presupune un exces de diagnostic în sistemul vest-european faţă de cel japonez, ceea ce face dificilă compararea directă a celor două sisteme.

Dificultatea diferenţierii dintre modificările reactive şi cele displazice reiese mai pregnant din observaţiile unor autori referitoarte la potenţialul de reversibilitate a displaziei de grad scăzut (67). În aceste cazuri termenul de „indefinit pentru displazie" este folosit de unii autori. Practic, acesta este un diagnostic de excludere rezultat din răspunsul negativ la cele două întrebări: „este epiteliul indefinit, negativ pentru displazie ?" şi „este epiteliul indefinit, displazic ?".

Un alt aspect controversat este diferenţierea dintre DG de grad înalt faţă de carcinomul intramu-

cos. Numeroase glande mici, înmugurite în lamina propria sunt dificil de distins de un proces de invazie. Conceptul de *breaching* al membranei bazale, bun în teorie, devine dificil sau imposibil de aplicat în practică pe colorațiile cu H-E. Neregularitățile conturului foveolelor cu infiltrarea neregulată în corion, reprezintă un criteriu util pentru diagnosticul de carcinom incipient intramucos.

Semnificația clinică a displaziei și metoda de urmărire

Observarea unui proces de displazie la periferia unui cancer gastric și riscul de a detecta un adenocarcinom la scurt timp după diagnosticul unui astfel de proces indică importanța sa clinică. Două întrebări sunt importante în ceea ce privește aprecierea clinică a DG:

- care este riscul ca un pacient să dezvolte cancer gastric când a fost detectat un proces de DG;
- care este timpul scurs de la diagnosticul DG până la apariția adenocarcinomului.

Răspunsul dat de diferitele grupuri de cercetători diferă, în primul rând, în funcție de clasificarea DG adoptată.

Utilizând trei grade de DG, s-a constatat că forma ușoară regresează în 89%, persistă în 11-19% și progresează spre grade mai înalte în 0-19% dintre cazuri (98,99,100,101).

Numai un procent de 0-5% dintre pacienții diagnosticați cu DG ușoară au dezvoltat ulterior un adenocarcinom gastric. Procentul mare de cazuri de DG ușoară care au regresat include cu siguranță și leziuni reparatorii-regenerative diagnosticate eronat ca leziuni displazice.

Între 27-87% dintre pacienții diagnosticați cu DG moderată au prezentat o regresie a leziunilor, dar erorile de interpretare a leziunilor pot fi similare cu cele din cazul DG ușoare. Între 12 și 32% au prezentat persistența aspectelor de DG moderată, iar 4-40% au evoluat în timp spre forme de DG severă. Într-o proporție asemănătoare, adică 4-38% au dezvoltat în timp CG.

Între 0 și 30% dintre pacienții cu DG severă au prezentat regresia leziunilor și între 0-12% persistența lor. Este de remarcat că 60 până la 81% dintre acești pacienți au fost diagnosticați ulterior cu CG.

Dacă se utilizează două grade de DG, LGD a regresat în 38-49%, a persistat în 19-28% și a progresat în 0-15% dintre cazuri. HGD a regresat în apoximativ 5%, a persistat în 14% și a progresat în 81-85% dintre cazuri.

Cronologia evoluției DG spre CG

În datele prezentate de diferiți autori, tipul scurs între diagnosticul de HGD și cancer gastric a variat între 1-39 de luni cu o medie de 23 de luni (68,72,73,86,87).

Timpul scurs de la diagnosticul de LGD la cel de cancer gastric a variat între 1 și 39 de luni cu o medie de 30 de luni (97,99,101,102).

Majoritatea cazurilor de DG medie se consideră că a regresat, rar fiind raportate cazuri în care cancerul gastric a apărut după 40 de luni (102). Statistic, pentru cancerele gastrice descoperite printr-un astfel de mod de urmărire, în țări din vestul Europei, 57% erau carcinoame precoce (98,99,100,101). Din analiza datelor prezentate se pot desprinde următoarele concluzii:

- DG este un important marker al riscului de cancer;
- HGD asociază un risc mare de apariție a unui cancer gastric invaziv;
- urmărirea DG determină depistarea cancer gastric precoce, cu mare potențial de curabilitate;
- strategia terapeutică se desfășoară pe o perioadă de câteva luni pentru HGD și pe 1-2 ani pentru LGD.

DG reprezintă un proces dinamic cu posibilități de progresie/regresie. Aprecierea corectă a evoluției unui focar de displazie plată este limitată de dificultatea de a realiza prelevările endoscopice din același loc. Mai ușor se poate urmări evoluția unui adenom.

Diferențele conceptuale dintre patologii japonezi și europeni

Publicațiile recente scot în evidență diferențele de concepție și terminologie dintre patologii japonezi și cei europeni și nord-americani (104,105, 106). Japonezii aplică următoarea clasificare pentru specimenele de biopsie gastrică, propusă de Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) (107), care nu este decât parțial aplicată în Europa și cu diferențe de reproductibilitate a rezultatelor:

- normal;
- indefinit pentru displazie;
- neoplazie noninvazivă;
- suspiciune de cancer invaziv;
- cancer.

Leziunile etichetate de patologii europeni ca adenom cu displazie de grad înalt este adesea diagnosticat de cei japonezi drept carcinom intramucos (108). S-a observat o discrepanță între nivelul invaziei apreciat pe specimenele de biopsie și cele de rezecție endoscopică. Coexaminarea a 35 de preparate histopatologice, realizată de experți din Europa, Japonia și SUA, a relevat următoarele: concordanță în numai 11 cazuri (31%), când fiecare grup a aplicat criteriile de diagnostic propuse de JRSGC. Dacă se reclasifică împreună adenomul cu displazie de grad înalt, carcinomul noninvaziv și cazurile suspecte de carcinom, se realizează o concordanță în proporție de 63%. Mai mult, această reclasificare a redus numărul de discrepanțe între diagnosticul pe specimene de biopsie și de rezecție endoscopică, de la 45% la 14%.

În concluzie, pentru a îmbunătăți comparabilitatea internațională în diagnosticul histologic, autorii recomandă ca adenomul cu displazie de grad înalt, carcinomul noninvaziv și suspiciunea de carcinom invaziv să fie grupate într-o singură categorie de neoplazie epitelială de grad înalt noninvazivă. Aceste constatări au constituit punctul de plecare pentru eleborarea în consens a clasificării patologilor din Asia, Europa și America de Nord.

Categoria 1: negativ pentru neoplazie/displazie (mucoasa gastrică complet normală, gastritele – gastrita cu Hp, gastropatiile – gastrita de reflux biliar, postantiinflamatoare nesteroidiene, metaplazia intestinală);

Categoria 2: indefinit pentru neoplazie/displazie (va fi utilizat când nu se poate preciza natura reactiv-reparatorie sau neoplazică a leziunii; cauza poate fi inflamația, modificări chimice reactive sau un specimen de biopsie inadecvat diagnosticului);

Categoria 3: neoplazie noninvazivă de grad scăzut (low grade adenoma/dysplasia) (procese sigur neoplazice cu risc scăzut de a degenera malign);

Categoria 4: neoplazie noninvazivă de grad înalt (high grade adenoma/dysplasia) (leziuni mai severe decât cele din displazia de grad scăzut, dar sigur fără invazie), cu următoarele subdiviziuni:

- adenom/displazie de grad înalt;
- carcinom neinvaziv;
- suspiciune de carcinom invaziv.

Categoria 5: neoplazie invazivă:

- carcinom intramucos;
- carcinom extins în submucoasă sau mai mult.

În prezent se propune o nouă clasificare, mai simplă, care să poată fi mai ușor aplicată în practică și care să asigure consensul stabilit anterior (110). Se propune:

- comasarea categoriilor 1 și 2 din clasificarea anterioară ca *modificări benigne;*
- categoria 3 rămâne ca *neoplazie neinvazivă;*
- comasarea categoriilor 4 și 5 ca *suspiciune de cancer invaziv* și *cancer sigur.*

Aplicarea acestei clasificări a dus la un grad de reproductibilitate de 77,7%. Autorii au convenit că leziunile precanceroase gastrice sunt similare la diferitele grupuri populaționale, iar diferențele sunt doar de natură semantică. Totodată autorii supun această clasificare comunității științifice internaționale, pentru aprecierea utilității ei în practica curentă.

Diseminarea carcinomului gastric

Diseminarea carcinomului gastric se realizează prin:

- ***contiguitate*** – depășirea seroasei va afecta viscerele din vecinătate: colon transvers (fistulă gastrocolică), pancreas, splina (invazie ax splenoportal și hipertensiune portală segmentară), epiplon sau/și seroasa peritoneală (cu prezența ascitei); carcinoamele dezvoltate la nivelul antrului invadează duodenul în aproximativ 50% dintre cazuri (111); cele situate în regiunea proximală a stomacului invadează frecvent esofagul și trebuie deosebite de carcinoamele care se dezvoltă pe esofag Barrett; invazia seroasei apare de obicei în cursul evoluției și este mai rapidă în tumorile de tip infiltrativ decât în cele de tip expansiv (112);
- ***pe cale limfatică*** – cancerul gastric face parte dintre neoplasmele intens limfofile; acest mod de diseminare poate să survină chiar în stadiile în care tumoare nu depășește submucoasa; examenul clinic poate evidenția prezența adenopatiei supraclaviculare (semnul Virchow) și axilare anterioare stângi (Irish ganglion); rețeaua limfatică bogată a mucoasei și submucoasei favorizează diseminarea, uneori precoce în ganglionii limfatici perigastrici, periaortici și celiaci (113), iar tumorile antropilorice determină frecvent diseminări în ganglionii limfatici hepatoduodenali; se pot observa determinări pe cale limfatică la nivelul duodenului, ileonului distal sau al colonului (caracteristice tipului difuz) (114);
- ***pe cale hematogenă*** – cancerul gastric determină metastaze hepatice (mai ales cancerul gastric de tip intestinal), pulmonare, suprarenale, la nivelul sistemului nervos central și osos;
- ***pe cale peritoneală*** – prin grefarea celulelor neoplazice pe ovar (tumoarea Kruckenberg) sau la nivelul fundului de sac Douglas (semnul Blumer).

S-au descris metastaze la nivelul corpului uterin și cervixului (115).

Prognosticul cancerului gastric

Rata generală de supraviețuire a fost apreciată la 4-13% (116,117,118,119). Aceste valori sunt net mai bune în Japonia cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 46% pentru cancerele gastrice avansate și de 89% pentru carcinomul precoce (120). Utilizând stadializarea pTNM, se estimează că rata supraviețuirii la 5 ani poate depăși 90% în stadiul I,

50% în stadiul II, 10% în stadiul III și este foarte rară în stadiul IV.

Din păcate, cu toate mijloacele moderne de diagnostic, majoritatea bolnavilor sunt depistați în stadiul III și IV.

Factorii de prognostic utilizați în prezent sunt următorii:

- vârsta pacienților – cancerele gastrice la tineri au un prognostic mai sever, majoritatea fiind de tip difuz (121);
- localizarea antrală are un prognostic mai bun (80% dintre cei care supraviețuiesc la 5 ani) (117);
- nivelul invaziei – este corelat semnificativ cu rata de supraviețuire și nivelul afectării ganglionare (122);
- marginile tumorii – tipul expansiv (Ming) prezintă un prognostic mai bun (123,124);
- mărimea tumorii – se corelează cu nivelul de invazie (120);
- tipul microscopic și gradul histologic – tipul difuz infiltrativ indiferent de nivelul diferențierii secretorii asociază un prognostic mai sever (125); s-a dovedit că sistemul de gradare propus de Goseki realizează o corelație semnificativă cu indicele de supraviețuire (126);
- reacția inflamatorie – prezența unui infiltrat inflamator bogat la nivelul frontului de invazie și un număr crescut de celule Langerhans S-100, pozitive în compoziția acestui infiltrat, a fost asociată cu un prognostic mai bun (127);
- invazia perineurală – asociază un prognostic sever (128);
- marginile de rezecție chirurgicală – prezența invaziei acestora pe piesa de rezecție indică o recidivă precoce (120).

Tablou clinic

Cancerul gastric avansat

Prezintă un polimorfism clinic, circumstanțele revelatoare fiind reprezentate de:

- sindrom clinic ulceros; durerea acută sau cronică survenind la cca 70% dintre bolnavi; poate fi mai frecventă în localizările la nivelul corpului și ale micii curburi; sindromul dureros epigastric apare, de regulă, postprandial precoce fără a fi influențat de alimentație;
- sindromul dispeptic însoțit sau nu de prezența anorexiei;
- sindromul obstructiv, manifestat prin disfagie (cancer gastric proximal care invadează cardia) sau vărsături alimentare (cancer gastric antral);
- alterarea stării generale;
- complicații; în evoluția cancerului gastric pot să survină: hemoragia digestivă superioară, exteriorizată prin melenă (mai frecvent) sau hematemeză în cca 15% dintre cazuri.

În unele cazuri pot să survină perforația sau extensia la nivelul colonului transvers, cu apariția fistulei gastrocolice.

Manifestări paraneoplazice

Acestea pot constitui semne ale debutului, fiind descrise: tromboflebita recurentă (sindromul Trousseau), dermatomiozita, keratoza verucoasă și pruriginoasă brusc instalată (semnul Leser-Trelat), osteoartropatia, sindromul nefrotic, afectare neurologică (neuropatie senzitivă și/sau motorie) sau psihică (tulburări comportamentale, stări confuzive) (5).

Alte simptome sunt reprezentate de:

- anorexia, selectivă pentru carne (deși nespecifică), poate fi constatată la cca 32% dintre cazuri;
- scăderea progresivă în greutate (cca 62% dintre cazuri);
- prezența anemiei, consecința hemoragiei digestive, atrofiei gastrice sau afectarea măduvei hematogene;
- tumoare epigastrică palpabilă, semnalată la aproximativ 30% dintre cazuri.

Explorări diagnostice

•Teste biologice uzuale

În fazele de început nu sunt constatate modificări biologice semnificative.

În cancerul gastric avansat, datele de biologie uzuală pot releva unele modificari:

- creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (peste 20 mm/oră);
- anemie hipocromă, microcitară (40-50% dintre cazuri) determinată de hemoragiile oculte digestive;
- teste de inflamație cronică nespecifică (hiperfibrinogenemia);
- teste de colestază (în prezența metastazelor hepatice): creșterea activității fosfatazei alcaline, 5-nucleotidazei, gamaglutamil transpeptidazei;
- hipo/aclorhidria (la 50-60% dintre cazuri chiar după stimularea cu histamină sau pentagastrină), însă rata mare de rezultate fals pozitive nu justifică folosirea acestor teste în practica medicală curentă;
- scăderea valorilor pepsinogenului seric, creșterea nivelului gastrinei serice (modificări care se asociază cu prezența gastritei atrofice și a metaplaziei intestinale) definesc mai corect un grup cu risc crescut de cancer gastric.

Markeri oncologici

Antigenul carcinoembrionar (CEA) poate fi crescut în cancerul gastric precoce la valori >5 ng/ml, la 4,5 % dintre cazuri și la 19-35% dintre cazuri, în cancerul gastric avansat. Are valoare în monitorizarea postoperatorie, indicând apariția recidivei sau a metastazelor.

Antigenul CA 72-4 este mai sensibil decât CEA, mai specific în diferențierea condițiilor benigne față de cele maligne și aduce un aport substanțial în detectarea recurențelor.

Creșterea concentrației betaglicuronidazei și lacticodehidrogenazei și, într-un procent semnificativ, a sulfoglicoproteinei fetale poate fi evidențiată în sucul gastric.

Examenul radiologic

Reprezintă metoda cea mai răspândită pentru depistarea cancerului gastric.

Prin examinările în strat subțire, cu dublu contrast și compresie, se poate evidenția cancerul gastric cu dimensiuni între 5-10 mm în cca 75% dintre cazuri (5).

În mod clasic, diagnosticul de cancer gastric include triada: nișă, lacună, infiltrație (fig. 8,9).

Fig. 8. Imagine de nișă retrasă din contur situată pe mica curbură a regiunii antropilorice, semiton (Colecție dr. V. Roșu).

Fig. 9. Imagini lacunare periferice atât pe mica, cât și pe marea curbură, situate la nivelul corpului gastric; relief de mucoasă dezorganizat; pinten malign; semiton (Colecție dr. V. Roșu).

Cancerul gastric precoce poate, de asemenea, beneficia de aportul examenului radiologic (130).

În *formele predominat infiltrative* se evidențiază:

- rigiditatea segmentară (limitată la 1-2 cm);
- rigiditatea segmentară încastrată;
- rigidități segmentare localizate la nivelul unghiului gastric;
- infiltrația limitată a regiunii prepilorice.

În *formele predominant ulcerate* aspectele radiologice constau în:

- nișă în platou (baza de implantare largă);
- nișă încastrată;
- nișă pe fond plat (variantă a nișei încastrate);
- nișă într-o lacună în arc (caracteristică leziunilor situate la nivelul curburilor) sau nișă într-o lacună (caracteristică leziunilor de pe fețele stomacului).

În *formele predominant vegetante* se constată:

- pliul rigid (predominant antral);
- modificări ale micii curburi gastrice (opacifiere neomogenă, imagini de nișă sau eroziuni);
- incizura constantă pe marea curbură antrală.

În general, se constată că, în această fază a cancerului gastric, diagnosticul radiologic este posibil pe baza a două categorii de semne radiologice:

- semne indirecte (rigidități segmentare, pliu rigid, aspecte de nișă pe fond plat etc.);
- semne directe (eroziuni, ulcere superficiale, pliuri infiltrate cu dinamică redusă și vegetații discrete).

Semiologia radiologică în ***cancerul gastric avansat*** este bine structurată.

În *formele predominant ulcerate* se evidențiază aspect de nișă, de mărimi variate (3-5 cm), contur neregulat, (reprezentat de marginile formațiunii neregulate) și cu pliuri ce se opresc la distanță de nișă.

În localizările situate la nivelul micii curburi aspectul este de *nișă în menisc*.

În *formele predominant vegetante* imaginea lacunară reprezintă semnul caracteristic. Aceasta poate fi rotundă, ovalară, cu contur regulat, policiclică sau anfractuoasă.

Formele predominant infiltrative prezintă dificultăți de diagnostic, din cauza latenței lor clinice.

Aspectul radiologic de *tablă ondulată* are semnificația unui proces infiltrativ malign, cu interesarea marii curburi, porțiunea orizontală.

Schirusul gastric realizează aspectul radiologic de tub scurtat, cu lumen micșorat, consecința îngroșării pereților gastrici.

Examenul endoscopic

Examinarea endoscopică reprezintă explorarea complementară de primă intenție în diagnosticul pozitiv al cancerului gastric. În prezent

gastroscoapele suple, panendoscopia, folosirea coloraţiilor cu indigo bleu, permit descoperirea leziunilor de dimensiuni mici, chiar sub 0,5 cm. Se speră că introducerea în practică a gastrocamerelor va conduce la creşterea ratei de depistare a cancerelor sub această dimensiune.

Din punct de vedere tehnic, examenul endoscopic va fi completat cu prelevarea de biopsii multiple, în funcţie de leziunile constatate cu prilejul examinării:

- *ulcer-like:* 6-8 fragmente din marginile leziunii;
- leziuni infiltrative sau exofitice: 4-8 fragmente în plin proces tumoral, cu evitarea prelevării din interiorul craterului în caz de proces ulcerat (probabilitatea prelevării de material necrozat şi rezultate fals negative).

Poate fi asociată citologia prin „periere", tehnica cea mai utilizată, sau spălare (tehnică mai laborioasă, care impune ingestia de 250 ml de apă + 30 mg alfachimiotripsină şi efectuarea unei spălături gastrice la interval de 30 de min). În raport de corectitudinea examinării şi a experienţei anatomopatologului, acurateţea diagnosticului poate atinge valori de 90%. Examenul citologic ne poate oferi următoarele probabilităţi:

- prezenţa celulelor cu caracter de malignitate (cu sau fără a defini tipul celular);
- absenţa celulelor maligne;
- neinterpretabil.

Cancerul gastric precoce *(early gastric cancer)*

Această leziune, descrisă iniţial de Gutman şi colab. (131,132,133), a fost individualizată de autorii japonezi care au prezentat aspectul macroscopic la examenul endoscopic (134).

În conformitate cu criteriile Societăţii Japoneze de Endoscopie Gastroenterologică (1962), această formă de cancer este definită prin limitarea procesului tumoral la nivelul muscularei mucoasei cu/sau fără afectarea submucoasei, cu sau fără metastaze ganglionare. Are o rată de supravieţuire la 5 ani cuprinsă între 79 şi 94% (fig. 10).

Diagnosticul cancerului gastric precoce este exclusiv anatomopatologic.

Tipul I protruziv polipoid: formaţiune proeminentă sau protruzivă cu aspect nodular şi suprafaţa neregulată.

Tipul II superficial se poate prezenta sub următoarele forme:

- *II-a supradenivelat* care se prezintă ca o supradenivelare a mucoasei până la 5 mm înălţime faţă de mucoasa din jur;
- *II-b superficial plat,* nedepăşind nivelul mucoasei înconjurătoare şi semnificând diagnosticul precoce al malignizării gastritei, este caracterizat macroscopic prin aspectul mai palid al mucoasei;
- *II-c – subnivelat sau eroziv* este caracterizat printr-o depresiune neregulată, fundul alb-gri, cu aspect lărgit al pliurilor de mucoasă şi care se opresc sau nu la marginea ulceraţiei.

Este leziunea cea mai întâlnită (cca 60%).

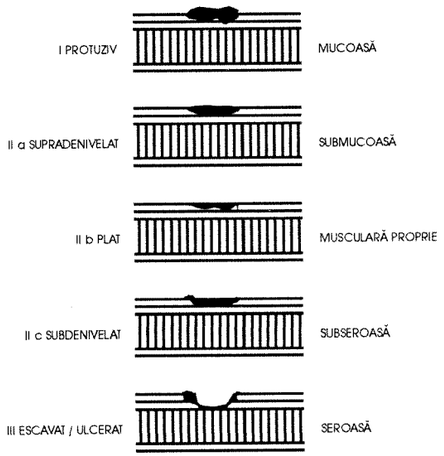


Fig. 10. Clasificarea Societăţii Japoneze de Endoscopie Gastroenterologică (1962)

Tipul III excavat apare ca un ulcer cu margini imprecis tăiate, iar mucoasa din jur are aspect mamelonat.

Aceste tipuri de cancer gastric se pot prezenta ca atare sau în diferite combinaţii, cea mai frecventă asociere fiind între tipul III şi II (fig. 11,12).

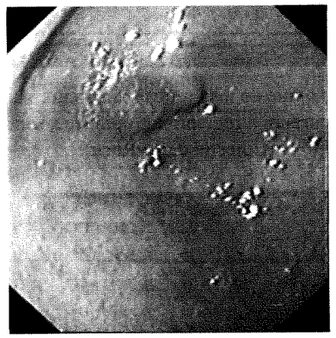


Fig. 11. Aspect de cancer gastric precoce, prepiloric, tipul I.

Cancerul gastric avansat

Cancerul gastric avansat este definit prin cancerul care depăşeşte submucoasa, invadând stratul muscular şi putând ajunge până la nivelul seroasei. Pentru descrierea cancerului gastric avansat se foloseşte, încă din 1926, clasificarea lui Borrmann. (fig. 13).

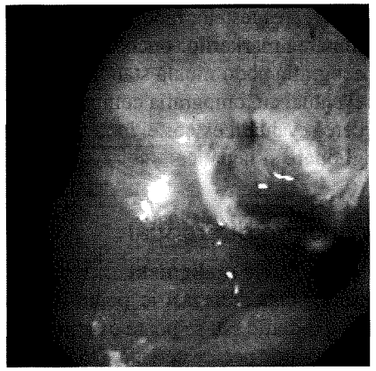


Fig.12. Cancer gastric precoce, tipul II c.

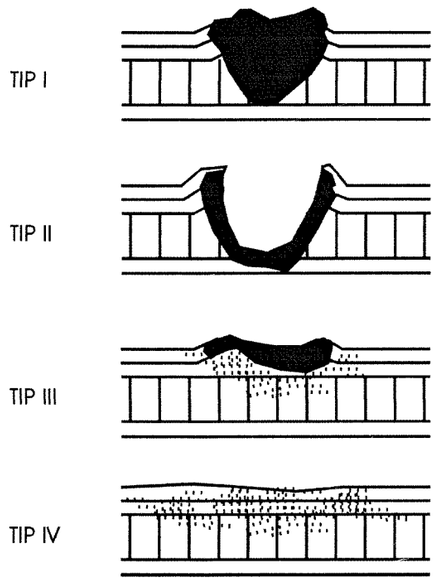


Fig. 13. Clasificarea Borrmann a carcinomului gastric (1926).

Tipul I vegetant, cu o incidenţă de cca 20%, apare ca o formaţiune protruzivă, exofitică, bine circumscrisă. Perilezional mucoasa are aspect atrofic.

Tipul II ulcerat, întâlnit la cca 40% dintre cazuri, se prezintă ca o tumoare vegetantă, a cărei ulceraţie este mai profundă decât cea constatată în cancerul gastric precoce. Fundul ulceraţiei poate fi acoperit cu material necrotic, iar peretele este de cele mai multe ori neregulat, cu eroziuni superficiale.

Tipul III ulcerat-infiltrativ (cca 10% dintre cazuri) corespunde formei ulcerate, imprecis delimitate, cu aspect infiltrativ şi rigid, a mucoasei din vecinătate.

Tipul IV infiltrativ difuz (linita plastică) poate prezenta la nivelul mucoasei ulceraţii superficiale sau profunde, cu margini imprecise (diferit de cancerul gastric precoce tip II). Frecvenţa acestei forme de cancer este de aproximativ 30% dintre cazuri.

Endoscopic, se prezintă sub forma unor pliuri largi şi rigide sau a unei zone de mucoasă cu dispariţia lor, care depăşeşte planul mucoasei înconjurătoare cu 1-3 cm, realizând aspectul de „raft" (5). Datorită dezvoltării procesului neoplazic în profunzimea peretelui gastric, se va avea în vedere realizarea unor biopsii cât mai profunde (fig. 14, 15).

Ecoendoscopia

În prezent ecoendoscopia nu deţine un rol important în diagnosticul cancerului gastric, exceptând linita gastrică, situaţie în care această examinare oferă detalii asupra structurii peretelui gastric, invadarea ganglionilor limfatici perigastrici, infiltrarea organelor vecine, permiţându-ne în acelaşi timp şi prelevarea biopsiilor multiple dirijate sau a punctiilor transcutanate (135,136).

Senzitivitatea, specificitatea şi acurateţea ecoendoscopiei este de 93%, 86% şi respectiv 90%.

O perspectivă tentantă o oferă ecoendoscopia în diagnosticul şi tratamentul cancerului gastric precoce (efectuarea endoscopică a rezecţiei mucoasei).

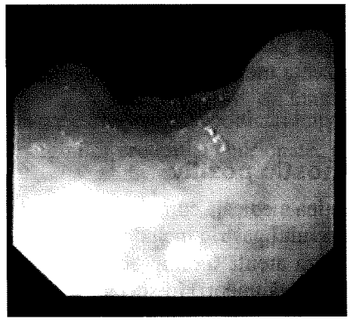


Fig. 14. Cancer gastric avansat, tip II.

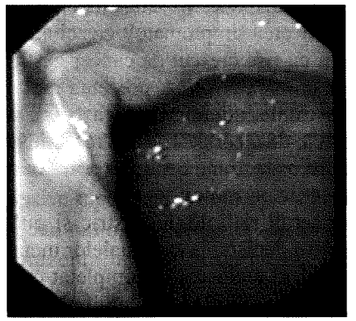


Fig. 15. Cancer gastric avansat, tip III.

Forme clinice

În afara cancerului gastric precoce și a celui avansat se mai pot individualiza (4):

- forma clasică (70-80% dintre cazuri), sugestivă prin tabloul clinic comun reprezentat prin disconfort postprandial, apetit capricios sau inapetența selectivă, tulburări dispeptice banale;
- forma dureroasă (20-30% dintre cazuri) cu istoric de ulcer atipic (fără mică sau mare periodicitate).

Evoluție. Complicații

În general, complicațiile apar în formele avansate de boală.

Acestea pot fi reprezentate de:

- sindromul obstructiv proximal (prin invadarea cardiei în joncțiunea esogastrică) sau distal (prin afectarea canalului piloric);
- hemoragia digestivă superioară, survenind la cca 15% dintre bolnavi, uneori având aspectul de hemoragie masivă (5% dintre cazuri);
- fistula gastrocolică, prin invazia colonului transvers (2-5% dintre cazuri);
- invadarea organelor din vecinătate (pancreas, splină, epiplon etc.);
- abcese perigastrice, subdiafragmatice, perisplenice etc., prin necroza sau ulcerarea cancerului gastric;
- prezența metastazelor locoregionale sau la distanță.

Diagnostic pozitiv

În practica medicală curentă, diagnosticul pozitiv al cancerului gastric include:

- analiza atentă a simptomatologiei clinice (sugestivă uneori) în special la bolnavii cu istoric clinic ulceros, care își modifică tabloul clinic (sindrom dureros persistent, însoțit de anorexie, scădere ponderală, fenomene dispeptice, disfagie, vărsături repetitive etc.);
- modificarea simptomatologiei clinice la bolnavii cu risc crescut de cancer gastric: gastrita cronică atrofică, prezența metaplaziei intestinale, adenoamele gastrice, antecedentele de ulcer gastric sau rezecție gastrică pentru o afecțiune benignă (prin examen endoscopic periodic);
- examenul radiologic gastric și pulmonar (pentru depistarea eventualelor metastaze);
- examenul endoscopic completat cu citologia exfoliativă și biopsii multiple, ecoendoscopia, ca metodă optimă pentru aprecierea profunzimii invaziei;
- practicarea testelor biologice uzuale și determinarea markerilor oncologici;
- ecografia abdominală standard, completată eventual cu tomografia computerizată în vederea evaluării extensiei loco-regionale, ganglionare și hepatice.

Diagnostic diferențial

Ulcerul gastric malignizat

Deoarece cancerul gastric poate evolua mult timp asimptomatic sau se poate exprima printr-un sindrom dispeptic necaracteristic, se impune o evaluare endoscopică și histologică atentă.

Problema principală a diagnosticului diferențial este distincția ulcer gastric benign – ulcer malign.

Cu toate discuțiile referitoare la transformarea malignă a ulcerului gastric, în prezent, pe baza observațiilor endoscopice și a pieselor operatorii se consideră că malignizarea poate să survină în orice moment al ciclului ulcerului gastric, din stadiul activ până la cel de cicatrice.

Rata malignizării ulcerului gastric diferă în funcție de autori și în raport de incidența geografică a cancerului gastric, aceasta fiind estimată între 0,3-1,9% (studiile histologice ale pieselor operatorii găsesc această incidență între 2 și 5%) (5).

Orientativ, examenul radiologic clasic permite o diferențiere între ulcerul gastric benign și ulcerul gastric malign (tabelul III).

Tabelul III

Diferențiere radiologică între ulcerul gastric benign și cel malign

Semne de malignizare	Semne de benignitate
Contur neregulat al ulcerului	Contur regulat al ulcerului
Proiecția retrasă în raport cu linia normală a curburii	Proiecția în afară în raport cu linia normală a curburii
Nodularitatea marginilor ulcerului	Linia clară a lui Hampton
Tranziție brutală între lacuna periulceroasă și țesutul normal gastric cu caractere simetrice	Tranziție progresivă între lacuna periulceroasă și țesutul normal gastric
Pliuri gastrice convergente către ulcer: – neregulate – nodulare – amputate – fuzionând – se pot opri departe de ulcer	Pliuri gastrice convergente către ulcer: – regulate – fine – uniforme – se opresc la ulcer

În practică, diagnosticul radiologic trebuie să concluzioneze dacă este vorba de un ulcer gastric clar benign, ulcer gastric clar malign sau o situație nedeterminată.

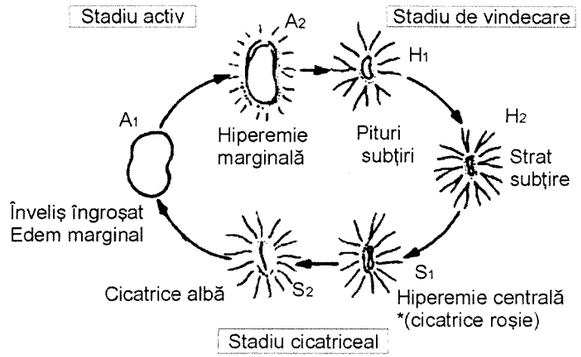


Fig. 16. Ciclul evolutiv al cancerului gastric benign.

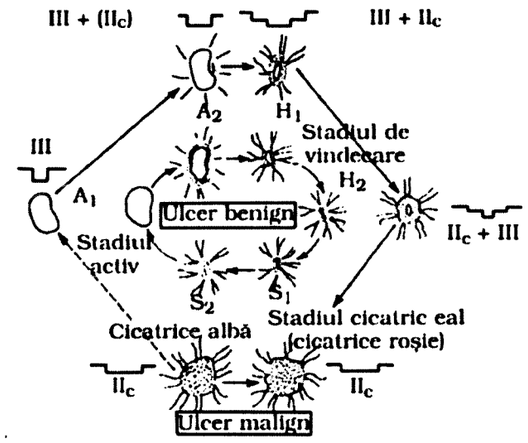


Fig. 17. Schema ciclului evolutiv al ulcerului gastric malign și benign.

Unele „mituri" de benignitate dintre care amintim: prezența ulcerelor gastrice multiple, talia ulcerului, localizarea etc. nu mai au valoare, în perspectivă, asupra stabilirii naturii benigne sau maligne a ulcerului.

Certitudinea diagnosticului o putem avea prin practicarea examenului endoscopic completat cu biopsiile multiple realizate la nivelul celor patru cadrane ale craterului ulceros.

Diagnosticul diferențial al ulcerului benign față de ulcerul malign întâmpină dificultăți și din cauza stadiilor evolutive ale ulcerului malign care sunt asemănătoare cu cele ale ulcerului benign (138) (fig. 16 și 17).

Din punct de vedere practic, unele caractere ale ulcerelor gastrice conferă un grad de dificultate în diferențierea de ulcerele maligne:

- ulcerele cu diametrul peste 2 cm;
- ulcerele mari cu margini distorsionate;
- ulcerele asociate cu modificări importante ale marginilor craterului (burjonate, pseudotumorale).

Criteriile endoscopice utilizate în diagnosticul diferențial al ulcerului gastric sunt prezentate în tabelul IV.

Limfomul gastric

Limfoamele maligne gastrice pot fi primitive și secundare.

Limfomul gastric primitiv reprezintă cea mai întâlnită afecțiune malignă gastrică noncanceroasă, cu o incidență aproximativă de 3-8%.

Simptomatologia clinică este asemănătoare celorlalte neoplazii gastrice: dureri epigastrice, scădere ponderală, anorexie, astenie sau prezența hemoragiei digestive superioare (în cca 20% dintre cazuri).

Aspectul radiologic sau endoscopic este sugerat de prezența leziunilor cu aspect infiltrativ, polipoid sau ulcerat, uneori aspectul de „crater vulcanic" (leziune supradenivelată, crater adânc, central și mucoasa înconjurătoare cu aspect infiltrativ).

Tabelul IV

Criteriile endoscopice de diagnostic diferențial al ulcerului gastric

Elementele de diagnostic	Ulcer benign	Cancer incipient		Cancer avansat	
		III	III+II c	II	III
Forma	Rotundă	Rotundă	Rotundă, neregulată	Ovală, neregulată	Neregulată
Margini	Bine conturate, ștanțate	Bine conturate sau imprecis conturate pe unele porțiuni	Imprecis conturate în pantă, eroziuni pseudopodice	Ridicate, mamelonate	Imprecis delimitate, distruse prin infiltrație
Fundul nișei	Neted, acoperit cu depozit alb-gălbui	Depozit maroniu-cenușiu, neted sau mamelonat	Depozit maroniu-cenușiu, neted sau mamelonat	Mamelonări, depozit murdar	
Mucoasa de vecinătate	Pliuri convergente uniforme se destind și dispar la insuflație	Pliuri întrerupte la nivelul tumorii nu se destind la insuflație	Pliuri întrerupte și cu eroziuni ce pornesc din crater, pliuri mai înguste	Pliuri largi și nodulare, neparalele, fuzionate	Mucoasa friabilă, exulcerată, infiltrată

Confirmarea diagnosticului va fi oferită de examenul histologic (este necesară efectuarea de biopsii multiple, eventual se asociază citologia).

Criteriile de diagnostic ale limfomului gastric primitiv sunt reprezentate de:
- lipsa adenopatiilor periferice sau mediastinale;
- aspect hematologic normal (periferic și medular);
- lipsa localizărilor splenice și hepatice;
- leziuni localizate strict la nivelul stomacului.

Tumorile stromale

Incidența acestora nu depășește 2% din totalul cancerelor gastrice.

Tabloul clinic este necaracteristic.

Diagnosticul poate fi sugerat prin aspectul radiologic (lacune rotunde, bine determinate) și endoscopic (formațiuni sferice ulcerate sau nu și pliuri de mucoasă cu aspect de fante incluse în marginea tumorii).

Sunt necesare biopsii multiple, profunde, iar în caz de tumoare ulcerată, prelevarea biopsiilor se va face din marginea ulcerației sau fundul craterului.

Tumorile gastrice benigne

Tumorile gastrice benigne reprezintă proliferarea de tip benign a uneia dintre componentele tisulare ale peretelui gastric.

Examenul radiologic poate să pună în evidență formațiuni cu diametrul mai mare de 1 cm, sub aspectul unui defect de umplere, ovoid sau rotund, cu un contur foarte net.

Endoscopic, apare ca o formațiune protruzivă, pediculată sau sesilă, cu suprafața netedă sau discret lobulată, impunându-se a se preciza: localizarea, forma (clasificarea Hakamura), suprafața de acoperire, mucoasa perilezională și aprecierea semnelor sugestive de malignizare.

Endobiopsia poate sugera diagnosticul histologic, confirmarea fiind oferită de examenul histologic al piesei ectomizate endoscopic.

Alte afecțiuni gastrice

Având în vedere aspectul radiologic, în diagnosticul diferențial vor mai fi luate în discuție: varicele gastrice, corpii străini, tuberculoza gastrică, boala Crohn cu localizare gastrică, granulomul eozinofil.

În aceste cazuri, examenul endoscopic, completat cu biopsia, contribuie la precizarea diagnosticului.

Afecțiuni extragastrice
- *Cancerul pancreatic,* prin tabloul clinic (sindromul dureros și modificarea stării generale) se pretează la diagnostic diferențial. Endoscopic, se constată aspectul de compresie extrinsecă a stomacului, examenul ecografic și tomografic precizând diagnosticul.
- *Cancerul de colon transvers,* prin invadarea stomacului.
- *Tumorile retroperitoneale* (rinichi, suprarenale, limfom etc.) pot prezenta o simptomatologie clinică evocatoare pentru cancerul gastric, însă diagnosticul va fi confirmat prin explorarea imagistică (ecografie, tomografie).

Tratamentul cancerului gastric

Ioan Timaru, Paul Oprea, Cristian Mușat

Tratamentul cancerului gastric este complex, putând include:
- intervenția chirurgicală și
- terapie adjuvantă și neoadjuvantă, constând în:
  - chimioterapie;
  - radioterapie;
  - imunoterapie;
  - terapie reversoare.

Singurul tratament cu potențial curativ este cel chirurgical. Intervenția chirurgicală este tehnic posibilă pentru orice tumoare, dar rezecția curativă este probabilă numai pentru stadii precoce (T1-2, N0, M0). Încercările de ameliorare a rezultatelor se bazează pe asocierea tratamentelor de tip adjuvant și neoadjuvant.

Tratamentul chirurgical implică:
- rezecție gastrică;
- limfadenectomie;
- operații asociate.

Indiferent de stadiul evolutiv al bolii, indicația chirurgicală este absolută, exceptând cazurile pacienților cu tare organice asociate grave, care contraindică intervenția chirurgicală.

Indicațiile tratamentului chirurgical pot fi de *urgență (de necesitate)*: perforația neoplasmului cu peritonită generalizată, hemoragia digestivă masivă fără tendință la hemostază și tumorile stenozante, sau pot fi *elective* (în absența unor complicații cu risc vital), permițând completarea explorării bolnavului și pregătirea adecvată a intervenției chirurgicale.

Contraindicațiile tratamentului chirurgical rămân: carcinomatoza peritoneală difuză și prezența metastazelor multiple, deși existența uneia sau a câtorva metastaze hepatice izolate și de volum redus nu mai este considerată astăzi o contraindicație formală, putând face obiectul unei exereze secundare combinate cu o metodă terapeutică adjuvantă.

Din punct de vedere terapeutic, intervenția chirurgicală poate fi *radicală*, urmărind îndepărtarea oricărui țesut neoplazic (oferind astfel bolnavului posibilitatea unei vindecări definitive) și *paliativă* care, prin îndepărtarea anatomică (nu neapărat și în limite oncologice) a tumorii ce este o sursă de durere, hemoragie, infecție, metastaze etc., tentează obținerea unei supraviețuiri cât mai lungi sau, în orice caz, de mai bună calitate. În aceeași categorie intră derivațiile digestive și gastro/jejunostomia de alimentare, cu menirea de a permite rezolvarea complicațiilor de tip stenotic-obstructiv.

Curabilitatea unui caz se stabilește intraoperator, când chirurgul evaluează caracterele tumorii primitive și determinările secundare locoregionale și la distanță. Excepție fac situațiile când explorările paraclinice preoperatorii au demonstrat fără echivoc invazia unor organe vitale sau multiple diseminări la distanță.

Explorarea intraoperatorie este de o importanță deosebită, fiind coroborată cu rezultatele investigațiilor preoperatorii și constituie suportul încadrării stadiale exacte (moment esențial al deciziei terapeutice). Explorarea macroscopică după laparotomie va fi însoțită de o serie de gesturi menite să clarifice diagnosticul:
- lavaj peritoneal și examen citologic extemporaneu;
- biopsii ganglionare, cu examen histopatologic extemporaneu;
- biopsie din seroasa aparent invadată sau tumorală;
- biopsii din organe suspectate de invazie tumorală;
- limfografie intraoperatorie (139) etc.

Intervențiile chirurgicale cu intenție de radicalitate cuprind: rezecția stomacului tumoral (mergând până la gastrectomie totală) și limfadenectomie (electivă sau sistematică).

Operațiile paliative cuprind: rezecția gastrică, limfadenectomia tumorală, rezecția organelor invadate și a metastazelor. Cazurile nerezecabile, cu obstrucție digestivă pot fi soluționate prin derivații digestive.

Rezecțiile gastrice pentru cancer

Au fost definite câteva criterii de radicalitate oncologică (fără ca ele să aibă un caracter axiomatic):
- limita rezecției va fi situată la minim 6 cm distanță de marginea tumorii (chiar 8 cm, la cele cu caracter infiltrativ); pentru certificare, se vor efectua biopsii din tranșa bontului gastric, esofagiană sau duodenală;
- se rezecă în bloc cu stomacul, marele epiplon, micul epiplon, ligamentul gastrocolic și – după caz – foița superioară a mezocolonului transvers și capsula pancreatică;
- cancerul gastric având o limfofilie recunoscută este necesară abordarea teritoriului de drenaj limfatic al stomacului; ligatura la originea pediculilor vasculari (în special venoși), pentru a limita diseminarea tumorală determinată de manevrele chirurgicale și pentru o limfadenectomie corectă.

Topografia tumorală și adenopatia perigastrică determină tipul de rezecție.

Radicalitatea actului chirurgical a fost definită prin cantitatea de țesut tumoral restant postoperator (în accepțiunea **A**merican **J**oint **C**omittee on **C**ancer) sau în funcție de amploarea limfadenectomiei (**J**apanese **R**esearch **S**ociety for **G**astric **C**ancer):

A.J.C.C.:

R0 – tumoare reziduală absentă;

R1 – tumoare reziduală microscopică;

R2 – tumoare reziduală macroscopică;

J.R.S.G.C.:

D1 – rezecție gastrică cu limfadenectomia stației I.
D2 – rezecție gastrică cu extirparea ganglionilor din stațiile I și II (perigastrici și ai axului celiac).
D3 – rezecție gastrică cu extirparea ganglionilor din stațiile I, II, III (144).

În prezent se practică următoarele tipuri de rezecții gastrice, în funcție de localizarea procesului tumoral primitiv:

Gastrectomia subtotală distală

Tehnica se adresează tumorilor antrale și antropilorice, tumorilor micii curburi sau ale fețelor, care nu depășesc cranial unghiul gastric; de asemenea, în cancerele marii curburi care nu depășesc cranial limita de 6-8 cm. tumorile benigne maligni-zate antrale și ulcerul antropiloric malignizat (139).

Operația răspunde intenției de radicalitate oncologică atunci când limita rezecției este respectată și nu există adenopatie proximal sau distal de limitele rezecției (adenopatie paracardială). Dacă este certificată lipsa invaziei în splină sau în coada pancreasului și dacă nu există adenopatie la acest nivel, splina poate fi menținute; în situațiile contrare se impune splenectomia sau splenopancreatectomia distală.

Restabilirea continuității digestive se poate efectua prin anastomoză gastrojejunală (Billroth II) – cu variantele sale cele mai utilizate: Reichel-Polya și Hoffmeister-Finsterer.

Anastomoza gastroduodenală nu răspunde cerințelor unei chirurgii oncologice (plasarea anastomozei în zona cu risc ridicat de recidivă).

Abordul laparoscopic pentru gastrectomie subtotală în neoplasmele gastrice precoce a fost adoptat de unii autori care susțin că, în pofida duratei mari a intervențiilor, beneficiile sunt semnificative (spitalizare mai scurtă, rată mai redusă a complicațiilor) (140).

Gastrectomia polară superioară (subtotală proximală)

Indicațiile acestei operații (restrânse în ultimul timp în favoarea gastrectomiei totale) sunt reprezentate de tumorile localizate la nivelul polului superior:
- cancerul de cardia;
- cancerul micii curburi subcardiale;
- cancerul de fornix gastric;
- cancerul subcardial localizat la nivelul fețelor stomacului.

Dificultatea anastomozei esogastrice, incidența mare a refluxului esofagian și necesitatea unei evidări ganglionare extinse au determinat utilizarea tot mai limitată a acestei operații în cancerul de pol superior gastric, fiind preferată în ultimul timp gastrectomia totală (141,146).

Gastrectomia totală (G.T.)

A devenit tipul de operație care răspunde în cea mai mare măsură intenției de radicalitate oncologice. Indicațiile ei au oscilat între două „curente": *G.T. de principiu* și *G.T. de necesitate.*

Tendința modernă este de a indica electiv această operație, considerând pe același plan beneficiile și riscurile pe care le implică o intervenție de asemenea amploare (143). Este aproape unanim admis că, pentru pacienți cu boală în stadii similare, cei la care s-a executat gastrectomie subtotală prezintă o calitate a vieții superioară celor cu gastrectomie totală, rezultatele oncologice fiind similare.

Indicațiile gastrectomiei totale
- Cazurile de extensie tumorală dincolo de o regiune anatomică, la care o gastrectomie subtotală nu realizează obiectivele operatorii;
- Cancerele difuze (linita plastică) și multifocale;
- Cancerele gastrice limitate la o regiune anatomică, dar cu adenopatie tumorală situată la distanță de procesul primar;
- Sarcoamele gastrice;
- Polipoza gastrică multiplă difuză malignizată;
- Cancerul de bont gastric (144).

Anatomic, gastrectomia totală afectează tot stomacul, ultimii 3-4 cm ai esofagului abdominal, 3 cm din prima porțiune a duodenului, ligamentele perigastrice, marele și micul epiplon, stația I ganglionară, foița superioară a mezocolonului transvers și capsula pancreatică în jumătatea dreaptă. Limita superioară a rezecției se situează la nivelul esofagului inferior, cu 3-4 cm deasupra cardiei. Se subliniază necesitatea extirpării ganglionilor paracardiali și a țesuturilor periesofagiene (mezoesofagul dorsal).

Limita inferioară a rezecției (la nivelul duodenului I) este dictată, de asemenea, de particularitățile vascularizației, de necesitatea limfadenectomiei grupurilor 5 și 6 și, nu rareori, este impusă de invazia tumorală directă. Porțiunea mobilă a duodenului este vascularizată de ramuri din arterele pilorică și gastroduodenală. Gastrectomia totală implică ligatura la origine a pediculului piloric, cu secționarea consecutivă a primilor 3 cm din duoden și extirparea ganglionilor supra- și subpilorici. Dacă extensia tumorii primare sau invazia ganglionară impun interceptarea arterei gastroduodenale, rezecția duodenului trebuie împinsă cât mai la dreapta, pe D2 (144).

Pentru refacerea continuității digestive au fost descrise mai multe metode, fiecare cu avantaje și dezavantaje de importanță diferită. Principiile generale care trebuie urmărite pentru alegerea unui procedeu optim sunt:
- anastomoze sigure: tranșe bine vascularizate, suturi neischemiante, fără tensiune;
- compensarea sindromului de agastrie;
- diminuarea riscului de reflux esofagian;
- menținerea în tranzit a blocului duodenopancreatic.

Procedeele chirurgicale de *restabilire a continuității digestive* după G.T. sunt foarte diverse.

Esoduodenoanastomoza directă are ca principal dezavantaj tensiunea mare în sutură și refluxul esofagian important; metoda este practic abandonată în prezent.

Interpoziția esoduodenală a unui segment de tub digestiv prezintă câteva avantaje certe:
- rezecția se poate executa în limite oncologice la nivelul duodenului și esofagului;
- lipsa tensiunii în suturi; grefonul se poate mobiliza pentru anastomoză intratoracică;
- la nivelul grefonului are loc o întârziere a trecerii bolului alimentar;
- rezultatele nutriționale sunt satisfăcătoare;
- refluxul esofagian este de mică amploare sau chiar absent.

Pentru interpoziție se poate folosi:
- ansă jejunală secționată la ambele capete;
- ansă jejunală secționată la unul din capete;
- ansă jejunală continuă;
- segment de colon transvers sau ileocolon.

Procedeele sunt laborioase, unii autori demonstrând că montajele obișnuite (anastomoza Roux) sunt cert mai rapide ca timp de execuție, beneficiile funcționale fiind similare.

Tehnici de reconstrucție cu excluderea duodenului din tranzit apelează la:
- esojejunostomia pe ansă continuă;
- procedee de substituție a funcției de rezervor gastric cu grefon jejunal (ansă continuă);
- esojejunostomia pe ansă „în Y" (simplă – Roux sau cu neorezervor – Hunt-Lawrence).

Rezecțiile gastrice lărgite

Indiferent de extensia tumorii la nivelul peretelui gastric („în axul organului"), evoluția loco-regională a acesteia conduce în aproximativ 15-30% dintre cazuri la invazia în organele învecinate, impunând operații de amploare care au ca obiectiv, nu doar extirparea stomacului canceros și a țesuturilor limfo-conjunctive perigastrice, ci și rezecții asociate de organe interesate în procesul tumoral:
- invazia în mezocolonul sau colonul transvers impune colectomia intermediară de transvers;
- invazia în lobul stâng hepatic va fi soluționată prin hepatectomie stângă reglată sau atipică;
- invazia în colecist determină necesitatea colecistectomiei;
- invazia în diafragm a tumorilor de pol superior impune rezecția porțiunii invadate, cu refacere folosind un procedeu de protezare;
- invazia la nivelul splinei sau în coada pancreasului, ca și adenopatia la acest nivel, determină necesitatea splenectomiei/ splenopancreatectomiei distale; dacă nu sunt îndeplinite aceste condiții, ablația lor nu este benefică.

Metastazele izolate la nivelul diverselor organe se pot preta la gesturi ablative:
- tumorile Krukenberg obligă la anexectomie bilaterală și histerectomie;
- metastazele hepatice marginale la hepatectomii atipice marginale;
- metastazele hepatice sunt grupate într-un teritoriu limitat se pot efectua segmentectomii, hepatectomie dreaptă/stângă;
- operații precum hepatectomiile atipice sau ablația simplă a metastazelor (enucleere, metastazectomie) se pot efectua dacă alte procedee reglate nu sunt posibile sau justificate de dimensiunile tumorilor secundare;
- metastazele pulmonare izolate se pot extirpa prin segmentectomii, lobectomii sau chiar pneumonectomii, dacă starea clinică o permite și dacă există o posibilitate de ameliorare a prognosticului.

Limfadenectomia

Tendința spre o chirurgie radicală a condus la utilizarea extensivă a limfadenectomiei, interesând, pe cât posibil tehnic, cele 16 grupuri ganglionare de drenaj limfatic gastric descrise de școala japoneză.

În funcție de topografia tumorală, în practica chirurgicală, aceste grupe sunt împărțite în trei niveluri de drenaj limfatic:
N1 – grupele ganglionare plasate la mai puțin de 3 cm de tumoare;
N2 – grupele plasate la mai mult de 3 cm de tumoare;
N3 – grupele ganglionare centrale (cavo-aortice).

Intervențiile cu intenție de radicalitate cuprind obligatoriu limfadenectomia. Aceasta poate fi *sistemică* sau *parțială*. Limfadenectomia sistemică (disecție limfatică extensivă) presupune interesarea nivelelor N1, N2 (pentru cancere incipiente) și N1, N2, N3 (pentru cancere cu interesare seroasă).

Cercetările sistematice demonstrează evident marele avantaj al disecției ganglionilor limfatici în tratamentul cancerului gastric. Fie că există o implicare a ganglionilor limfatici sau nu, disecția lor totală poate determina o rată de supraviețuire de 33% la 5 ani. De asemenea, limfadenectomia ameliorează posibilitatea stabilirii retroactive a diagnosticului stadial exact și a prognosticului (145).

În general se consideră că pentru cancerele gastrice în stadiile T1-T2 este necesară extirparea ganglionilor stațiilor N1 și N2, iar în cazul tumorii primare care a depășit seroasa (T3), trebuie

extirpați ganglionii din grupurile N3. De asemenea, tumorile care dau metastaze ganglionare la distanță (adenopatie paracardială în cancerul antral) impun limfadenectomia la nivelul respectiv, indiferent de amploarea rezecției gastrice (146).

Operațiile paliative

În cazurile considerate „depășite" din punct de vedere oncologic (în general, tumori care au depășit peretele gastric și tumori gastrice cu evoluție spre complicații), se pot efectua mai multe tipuri de operații:

- rezecții gastrice paliative (indicate în toate categoriile de complicații – stenotice, hemoragice, perforative); se preferă gastrectomiile subtotale paliative, având ca efect imediat (datorită ablației tumorii) dezintoxicarea pacientului, ameliorarea uneori spectaculoasă a stării generale și, nu rareori, o oarecare reintegrare socială; adăugarea unor terapii adjuvante pot îmbunătăți și mai mult calitatea și durata supraviețuirii;
- leziunile antrale inextirpabile pot beneficia de gastroenteroanastomoză;
- tumorile joncțiunii esogastrice, cu evoluție stenozantă, tumorile cu stenoză corporeală, linita plastică etc. pot fi tratate paliativ prin alte metode derivative: gastrostomii, jejunostomii, derivații esogastrice, plasare de stent-uri după foraj transtumoral etc.;
- montarea chirurgicală a unui cateter în artera hepatică (tratamentul metastazelor hepatice).

Aceste procedee, pe lângă ameliorarea calității vieții pacienților, pot favoriza o redresare a stării clinice, în vederea aplicării unor terapii neoadjuvante ce pot determina o conversie stadială, urmând ca ulterior să se intervină chirurgical pentru un tratament mai radical.

Monitorizarea postoperatorie, cu înregistrarea indicilor nutriționali după scoruri standardizate, controlul radiologic și endoscopic periodic permit depistarea și tratarea tulburărilor funcționale, evaluarea efectelor terapiei adjuvante și diagnosticarea eventualelor recidive.

Complicații postoperatorii

Complicațiile precoce sunt de două categorii: comune intervențiilor pe etajul abdominal și specifice gastrectomiilor. Dintre cele comune, menționăm hemoragia intraperitoneală de amploare variabilă (în funcție de calibrul vasului interesat), șocul operator – mai frecvent în cazul abordului abdomino-toracic, pareza digestivă postoperatorie, complicații pleuropulmonare și cardiace, embolii și tromboze vasculare, sepsis local sau sistemic etc.

Complicațiile specifice gastrectomiilor cuprind: dezunirea suturilor, fistulele anastomotice, peritonitele difuze sau localizate, tromboza venelor abdominale mari (portă, splenică, cavă inferioară), complicații pancreatice, cardiace, infarcte viscerale angiospastice.

Complicațiile tardive sunt în principal tulburările funcționale comune stomacului operat sau particulare (metastazele). Un loc aparte îl are disfagia, produsă prin mecanisme multiple (spasm esofagian inferior postvagotomie, stenoza gurii de anastomoză datorită unui defect de tehnică operatorie, esofagită de reflux, jejunită, la pacienții cu esojejunostomie sau recidivă tumorală).

Terapia complementară asociată tratamentului chirurgical

Neoplasmul gastric este în prezent o entitate patologică situată printre cele mai redutabile neoplazii, având în continuare un prognostic nefavorabil, ratele de supraviețuire la 5 ani rămânând sub 25% (în unele studii multicentrice chiar sub 10%) în cazurile tratate exclusiv chirurgical. Cu toate că rezecția gastrică rămâne singurul tratament potențial curativ, recidiva locoregională, limfoganglionară sau metastazarea la distanță reprezintă aproape o regulă în evoluția bolnavilor la care boala a depășit peretele gastric sau prezintă diseminare limfatică; cel mai frecvent eșecul terapeutic se datorează recidivei locoregionale (aproximativ 90%).

La începutul anilor '70 studii japoneze au comunicat rate îmbunătățite de supraviețuire la distanță datorită, printre altele, unei atitudini chirurgicale mai agresive: extinderea rezecției gastrice și limfadenectomia locoregională de principiu. Pentru a ameliora prognosticul – rezultatele chirurgiei radicale și supraradicale, deși progresiv mai bune, se situează sub limite acceptabile – au fost introduse în practica curentă metodele adjuvante de tratament în cancerul gastric: radioterapia, chimioterapia, imuno și hormonoterapia, terapia reversoare. Tratamentul multimodal, deși nu a modificat spectaculos supraviețuirea la distanță din cauza dificultăților întâmpinate de stadializarea preterapeutică exactă, în multe cazuri a adus beneficii reale, îmbunătățind calitatea vieții pacienților gastrectomizați și întârziind apariția recidivelor.

Radioterapia

Este o metodă utilizată curent în abordarea bolii neoplazice, datorită ameliorării controlului locoregional și scăderii frecvenței recidivelor și metastazării la distanță. Experiența asocierii radioterapiei la tratamentul chirurgical în cancerul gastric este relativ limitată și rezultatele la distanță nu au arătat beneficii substanțiale față de alte metode terapeutice adjuvante.

Radioterapia externă convențională

Executată pe câmpuri largi – abdomenul superior – este de cele mai multe ori greu tolerată. Radioterapia externă convențională se execută pe câmpuri anteroposterioare sau oblice, pentru a cuprinde întreg patul tumoral. Se efectuează cu ajutorul acceleratoarelor de particule, generând unde fotonice cu energii de 6-10 MeV, în doză totală de 40-50 Gy. Tratamentul durează de obicei 5-6 săptămâni, cu doze zilnice de 1,5-1,8 Gy, putând fi demarat la 3-4 săptămâni postoperator, dacă nu au survenit complicații medico-chirurgicale majore. La acest regim radioterapeutic, rezultatele sunt comparabile cu radioterapia intraoperatorie.

Dezavantajele majore ale metodei sunt determinate de complicațiile postradice, ce apar local sau sistemic:

Radioterapia intraoperatorie

Este o metodă ce necesită o dotare costisitoare și cu accesibilitate limitată.

Metoda constă în administrarea unică a unor doze mari de radiații *(„electron boost")* direct la nivelul câmpului operator, în timpul intervenției. Astfel se realizează doze tumoricide în timp scurt, centrate pe țesuturile țintă, cu diminuarea efectului toxic al radiației pe organele și structurile indemne.

Există o problemă legată de celulele neoplazice hipoxice, care dezvoltă o relativă radiorezistență. Pentru aceasta se pot administra droguri radio-sensibilizante (Misonidazol 3,5 mg/m^2 în perfuzie rapidă cu 15-30 min înainte de procedură).

Rezultatele tratamentului plasează metoda deasupra radioterapiei externe convenționale și tratamentului exclusiv chirurgical în stadiile II și III, fiind comunicate rate de supraviețuire la 5 ani superioare cu 15-20% față de acestea.

Pentru consolidarea rezultatelor, unii autori au adăugat postoperator iradiere externă sau chimioterapie locală sau sistemică secvențială.

Radioterapia paliativă

Radioterapia externă în doze moderate: 3000-4000 cGy determină amendarea sângerării locale și a durerii date de invazia tumorală, fără a ameliora supraviețuirea.

Chimio-radioterapia pare să amelioreze și supraviețuirea. Moertel și colab. au raportat rezultatele unui trial în care s-a comparat efectul radioterapiei ca unică modalitate de tratament, cu cel al tratamentului combinat (radioterapie + FU) la pacienți cu boală local avansată. Supraviețuirea medie a fost de 5, 9 și respectiv 13 luni. Rezultate promițătoare au fost obținute și utilizând asocierea radioterapie – polichimioterapie (FU + CCNU).

Chimioterapia antineoplazică

Printre cele mai importante achiziții ale farmacodinamicii citostaticelor moderne sunt de menționat:

- nu toate citostaticele acționează în aceeași fază a ciclului celular;
- fiecare substanță acționează selectiv pe una sau mai multe faze;
- nici un citostatic nu este activ față de celulele aflate în faza G0.

Ca urmare, majoritatea schemelor actuale de tratament include combinații de agenți antitumorali, în doze și metode de administrare variate. Diversele formule terapeutice prevăd administrarea medicației în perioada pre-, intra- sau/și postoperatorie, în funcție de stadializarea preterapeutică, toleranța individuală, forma histologică și, nu în ultimul rând, experiența acumulată, prezentată în urma unor trialuri de amploare (147).

Administrarea preoperatorie a citostaticelor are ca rezultat reducerea volumului tumoral, în cazurile avansate determinând posibilitatea reconvertirii stadiale preoperatorii; în stadiile precoce se realizează o scădere a numărului focarelor microscopice neoplazice și a micrometastazelor.

Administrarea postoperatorie contribuie la sterilizarea oncologică, hematologică și limfatică, prevenind metastazarea la distanță (al cărei risc de apariție crește în urma operației), distruge masele tumorale microscopice restante și previne recidivele.

Recent s-a introdus în practică chimioterapia locală intraoperatorie – perfuzie peritoneală sau administrarea întregii doze de citostatic înainte de închiderea peretelui abdominal.

Cel mai eficient medicament citostatic în tratamentul neoplaziilor digestive s-a dovedit a fi Fluorouracilul și substanțele derivate. Este disponibil pentru administrare orală sau parenterală, fiind relativ bine tolerat comparativ cu alte substanțe. Este folosit în monoterapie sau în asociere cu alte citostatice:

- *Schema FEM* (5-Fluorouracil, Epirubicină, Mitomicină C):
  - Mitomicină C 0,3-0,4 mg/kg intraoperator, intraperitoneal;
  - Epirubicin iv bolus 20 mg după 2 săptămâni și apoi 8 cure la fiecare 2-3 săptămâni;
  - 5-Fluorouracil 150-200 mg oral, zilnic, timp de 6 luni.
- *Schema FAM* (fluorouracil, doxorubicin, mitomicin C);
- *Schema FEP* (5-Fluorouracil, Epirubicină, Cisplatin):
  - 5-Fluorouracil 750mg/m2/zi 4 zile;
  - Epirubicin 30 mg/m2 ziua 1
  - CDDP 17,5 mg/m2/zi zilele 1,2,3,4.

Cele două scheme sunt folosite în cancerele gastrice st. II – IV, cu rate medii de supraviețuire la 2 ani de aproximativ 74%, iar în unele cazuri de

invazie locală, aplicate preoperator, au avut ca rezultat dispariția invaziei și reconversia stadială (documentate computer-tomografic și intraoperator).

- *Schema FAP* (fluorouracil, doxorubicin, cisplatin).
- *Schema ELF* (etopozid, fluorouracil, leucovorin)
- *Schema FAMTX:* fluorouracil, doxorubicin,

Administrarea de *5'-dezoxi-5-fluorouridină* (5'-DFUR) în perioada preoperatorie la cancere gastrice avansate, în doze de 1.200 mg/zi în zilele 7-14, a îmbunătățit prognosticul prin scăderea ratei de multiplicare a celulelor tumorale, măsurată prin activitatea pirimidin-nucleozid fosforilazei intratumorale și creșterea imunității antitumorale, reflectată de creșterea nivelului seric al unei proteine acide imunosupresoare specifice.

Pentru cazuri în aparență depășite chirurgical și oncologic, s-a încercat administrarea preoperatorie de:

- CDDP 10mg/kg zilele 1-5,
- UFT (combinație Tegafur – Uracil 1:4) 600 mg/kg în echivalent Uracil în zilele 1-7;
- Leucovorin 15 mg/kg zilele 1-7. Se fac 4 cure săptămânale, după care s-a constatat posibilitatea executării unei rezecții cu viză radicală.

După rezecții gastrice curative în neoplasme st. II-III s-au efectuat diverse scheme de tratament de consolidare: 5-Fluorouracil oral; Tegafur (1-2-tetrahidrofuril-5-fluorouracil) oral; Mitomicină C iv+5-Fluorouracil oral, toate având eficiență comparabilă.

În cancerele gastrice incipiente, administrarea preoperatorie de 5-FU sau 5'-DFUR diminuează focarele neoplazice microscopice (demonstrat prin biopsii ghidate endoscopic) și micrometastazele.

Schema EAP (etopozid, doxorubicin, cisplatin), mai puțin utilizată decât altele, ar furniza rate de răspuns utile la pacienți cu stadii avansate de boală.

Administrarea intraperitoneală a citostaticelor a început să intre în practica curentă a clinicilor onco-chirurgicale, datorită eficienței dovedite în controlul cazurilor de cancer gastric cu interesarea seroasei.

Se efectuează în prezent, cu succese remarcabile, *terapie citostatică intraarterială și chimioembolizare arterială,* adresate în special metastazelor la distanță și cazurilor depășite chirurgical.

Chimioterapia paliativă

Cancerul gastric este una dintre cele mai chimiosensibile tumori ale tractului digestiv. Majoritatea răspunsurilor obținute prin monochimioterapie sunt însă de scurtă durată (2-3 luni). Fluorouracilul administrat în bolus produce o rată a răspunsului de 15-20%; pentru administrarea în perfuzie, aceasta este de 25-30%. S-au raportat rate ale răspunsului mergând până la 48% în cazul modulării cu acid folinic în doză mare (200mg/m2/zi). Mitomicina, antraciclinele, derivații de săruri de platină, taxanii și derivații de camptotecine au demonstrat rate de răspuns variind între 15-25%. În baza acestor rezultate mulți oncologi recomandă FU (singur sau + acid folinic) ca tratament standard atunci când pacientul nu este eligibil pentru trialuri clinice de polichimioterapie.

Polichimioterapia produce rate ale răspunsului între 5-50%. Faptul că marea majoritate a răspunsurilor sunt doar parțiale explică impactul redus în ceea ce privește supraviețuirea (care este în medie 9-10 luni).

Pentru paliație se mai pot utiliza și regimurile menționate anterior: FAM, FAP, FAMTX, EAP.

Imunoterapia antineoplazică

În urma tratamentului complex radio-chirurgical și citostatic rămâne o populație variabilă de celule tumorale, care sunt în final distruse prin acțiunea sistemului imun al gazdei. Imunostimularea și imunoterapia au fost totdeauna obiective majore ale terapiei antineoplazice, dar progrese reale s-au făcut recent, datorită dezvoltării biotehnologiei și stadiului actual de înțelegere a sistemului imun celular.

Dat fiind că citostaticele și imunoterapia acționează în faze diferite ale ciclului celular, cele două metode sunt nu competitive, ci complementare. Astfel au fost imaginate diverse scheme ce combină tot arsenalul terapeutic chirurgical, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia, cu rezultate bune.

Efectele imunoterapiei au la bază un fenomen supus legii „tot sau nimic". Imunoterapia poate eradica un număr de celule tumorale egal sau mai mic ca 100.000, dar nu are efect dacă acest număr este egal sau mai mare ca 1.000.000. În prezent sunt studiate metode de imunoterapie nespecifică (îndeosebi BCG viu) și specifică (antigeni tumorali sterilizați prin iradiere, interleukine, limfocite *killer limfokin*-activate, terapie cu tulpini bacilare atenuate, anticorpi monoclonali etc.). Se pot utiliza diferite scheme:

- endotoxina BCG, în doză forte: 0.1 ml de două ori pe săptămână, timp de 3-6 luni; se face pauză 3 luni, apoi se repetă cura;
- izoprinosin 8cp/zi, timp de 6-8 luni, apoi pauză 3 luni, după care se repetă cura;
- decaris 150 mg 1 cp/săptămână, timp de 6 săptămâni și se poate repeta după o pauză de 3 luni;
- cantastim 1 fiolă s.c./săptămână, timp de 6 săptămâni; ca reacții adverse se pot nota sindroame pseudogripale, inapetență, *rash cutanat;*
- filgrastim 0,5 milioane u.i./kg/zi, 14 zile; este un factor uman de stimulare a granulocitelor, obținut prin recombinare ADN;
- interferon alfa, beta, gama, delta – în diverse scheme terapeutice;
- terapie cu limfocite infiltrante tumorale (TIL), limfocite T citolitice generate de majoritatea tumorilor umane și murine;
- limfocitele *killer limfokin*-activate reprezintă mediatori puternici ai citotoxicității anticorp-dependente, care acționează sinergic cu anticorpii monoclonali;
- citokinele (interleukinele): s-a demonstrat că în doze mari, singure sau în asociere cu chimioterapie sau limfocite *killer* activate, pot determina regresia unor forme metastatice de cancer; studii clinice cu interleukinele 2, 4, 6 au demonstrat că provoacă regresia unor tumori în condiții experimentale;
- injectarea intratumorală preoperatorie de preparate din tulpini atenuate de *Streptococcus pyogenes* (OK–432) activează sistemul imun locoregional;
- autotransplant de măduvă osoasă recoltată și crioconservată preterapeutic, la pacienții care au fost supuși unor doze mari de citostatice etc.

Testele clinice privind terapia și manipularea imuno-genetică au demonstrat că pot fi obținute rezultate bune în abordarea unor forme de cancer.

Terapia reversoare

Este o formă de terapie imunostimulatoare care folosește și amplifică imunitatea naturală antitumorală a organismului uman, evaluată prin studii experimentale și extrapolări statistice. Există numeroase studii de laborator și clinice care au certificat valoarea unor metode terapeutice:

- administrarea unor derivați aromatici de vitamină A: vitamina A + D2 3x3 dj/zi, 20 zile/lună, timp de 3 luni;
- vitamina E 100 mg, 3 cp/zi, 3 luni, urmată de pauză 3 luni;
- vitamina C500, 1-2 g/zi, timp de 3 luni, apoi pauză 3 luni.

Studiile clinice efectuate până în prezent oferă date destul de sumare, experiența urmând să stabilească utilitatea acestor metode adjuvante în terapia cancerului gastric.

Terapia neoadjuvantă

În țările în care nu există programe de screening, chirurgia curativă este posibilă la mai puțin de 40% dintre cazurile considerate rezecabile după stadializarea clinică.

Există două argumente majore în favoarea tratamentului preoperator: reducerea volumului tumoral crește șansele unei rezecții curative și chimioterapia paliativă permite atacarea imediată a micrometastazelor (responsabile de eșecul la distanță în cazul rezecțiilor cu intenție curativă).

O mai precisă stadializare prechirurgicală este absolut necesară pentru selectarea pacienților care ar beneficia de chimioterapie neoadjuvantă: T1, N1-3, M0; T2-3, N0-3, M0. Introducerea ecografiei endoscopice a reprezentat un progres major. Aceasta permite aprecierea profunzimii invaziei parietale și a posibilei afectări a ganglionilor perigastrici cu o acuratețe mai mare decât cea a CT. Laparoscopia de stadializare este tot mai frecvent folosită în protocoalele de tratament neoadjuvant (permite detectarea metastazelor peritoneale și de pe capsula hepatică).

Mai multe trialuri clinice au demonstrat fezabilitatea chimioterapiei neoadjuvante. Rezultatele preliminarii au confirmat posibilitatea obținerii rezecabilității într-un număr semnificativ de cazuri. Estimarea impactului în ceea ce privește supraviețuirea la distanță este deocamdată prematură.

În mai multe centre se studiază tratamentul neoadjuvant combinat (chimio-radioterapia). Iradierea până la doza totală de 40-45 Gy, în asociere cu chimioterapia (fluorouracil ± modulat cu acid folinic, administrat în prima și ultima săptămână de iradiere, zilele 1-4), a putut fi efectuată la majoritatea bolnavilor. Toxicitatea a fost acceptabilă pentru doze de FU sub 340 mg/m^2/zi.

În urma tratamentului neoadjuvant se reiau explorările paraclinice pentru o „restadializare de etapă" și un abord chirurgical radical (148).

Descoperirile ultimilor ani în domeniul imunologic și genetic deschid perspective fără precedent pentru tratament, constituind viitorul nu foarte îndepărtat.

Tratamentul endoscopic

În cazul tumorilor nerezecabile se poate recurge la fotocoagularea laser, ca tratament paliativ. În cancerele esogastrice se poate recurge la poziționarea de stenturi.

Tratamentul endoscopic, ca tratament unic, poate fi luat în discuție pentru cancerul gastric precoce, cu condiția documentării absenței metastazelor ganglionare prin ecoendoscopie.

Profilaxia cancerului

Constantin Chira, Florinel Pop

A face profilaxie într-o boală ca neoplasmul gastric pare mai degrabă o utopie, se afirma în urmă cu cca 13 ani (149).

Se poate afirma că este posibil să se facă profilaxie în cancerul gastric ?

În parte, răspunsul este afirmativ, având în vedere importantele achiziții în procesul de carcinogeneză gastrică, care au fost extinse pe trei direcții principale:

- studiile epidemiologice, concentrate pe legătura dintre infecția cu *H. pylori* și cancerul gastric;
- aprofundarea studiilor morfologice vizând cascada gastrită cronică – cancer, implicată în carcinogeneza gastrică;
- descoperirea unor noi mecanisme moleculare implicate în geneza cancerului.

Factorii alimentari

Implicarea factorilor dietetici, în special în formele de tip intestinal ale cancerului gastric (cel difuz pare a fi condiționat genetic), impune cu necesitate corectarea eficientă a tuturor factorilor de mediu amintiți anterior. Strategia profilaxiei primare decurge din abordarea „activă" a factorilor implicați în etiopatogenia cancerului gastric.

Este necesară reevaluarea conceptului de „educație sanitară" a populației referitor la preceptele unei alimentații corecte, atât în ceea ce privește conținutul, cât și în ceea ce privește manierea de prelucrare și conservare a alimentelor.

Se va acorda o atenție deosebită carcinogenilor „reali" (sarea, fumul, aditivii conservanți), factorilor care favorizează formarea carcinogenilor (nitrații) și celor „protectori": aportul de fibre vegetale, de vitamine (E, complexul B și, în special, vitamina C, având în vedere acțiunea antioxidantă).

Se va combate fumatul, care conferă un risc sporit de apariție a cancerului gastric.

Monitorizarea persoanelor care prezintă *afecțiuni cu risc crescut de cancer gastric.*

În această categorie sunt incluși bolnavii diagnosticați cu gastrită cronică atrofică, cu atât mai mult dacă asociază leziuni de metaplazie intestinală (tipul I, II, III), cei cu anemie Biermer, cei cu stomac rezecat (cancerul primitiv de bont gastric survine de cca 3 ori mai frecvent față de cei neoperați), prezența polipilor gastrici (hiperplastici sau adenomatoși), gastrita Ménétrier și cei cu ulcer gastric (confirmat ca benign).

Intervalul de control variază în funcție de afecțiunea pentru care bolnavul este supravegheat precum și de un istoric familial pozitiv.

Gastrita cronică atrofică, la care se asociază și leziuni de metaplazie intestinală (tip III) *H. pylori* pozitivă, impune tratament de eradicare a *H. pylori,* cu control și supraveghere anuală (în primii 5 ani de la depistare) sau la nevoie, în cazul modificării sau agravării simptomatologiei clinice. Ulterior, controalele vor fi efectuate la un interval de 5 ani. În cazul în care se constată apariția leziunilor de displazie înaltă, se va pune în discuție sancțiunea chirurgicală.

Pentru *anemia Biermer,* periodicitatea examinărilor endoscopice și histologice este de 3 ani.

Adenoamele gastrice, după ectomia endoscopică, în funcție de examenul histologic al piesei ectomizate, controlul se va efectua anual în primii 5 ani, dacă este prezentă displazia înaltă sau leziuni sugestive de carcinom intramucos, și ulterior la un interval de 5 ani. În absența acestor leziuni, controlul se va face la un interval de 5 ani.

Ulcerul gastric cicatrizat va fi controlat histologic timp de un an, la interval de 3, 6 și 12 luni. Dacă se constată asocierea leziunilor de displazie severă, se impune sancțiunea chirurgicală.

Stomacul rezecat impune control endoscopic la 15-20 de ani de la momentul rezecției, anual în caz de apariție a leziunilor de displazie.

Șansa ***profilaxiei secundare*** în cancerul gastric se numește cancerul gastric precoce (56).

Depistarea cancerului gastric precoce poate fi realizată prin aplicarea *screening*-ului în masă, având însă în vedere raportul cost/beneficiu, aceasta se poate aplica numai în zonele cu risc crescut de cancer gastric. În Japonia, țara „etalon" în ceea ce privește aplicarea unei metodologii, deși *screening*-ul este subvenționat, acesta nu este randomizat, ci se aplică pe baza unei „selecții".

Screening-ul populațional poate include criterii legate de sex (masculin), vârstă (peste 40 de ani), istoric familial de cancer, grupă sangvină (A), prezența infecției cu *H. pylori*, markeri tumorali (ACE) care, asociați „supravegherii" celor cu leziuni cu risc crescut, pot să contribuie la creșterea ratei de depistare a cancerului gastric precoce, în faza terapeutic utilă, conferind o rată înaltă de vindecare și posibilitatea reintegrării sociale a bolnavului.

Bibliografie

1. Parkin DM et al. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers. Int J of Cancer 1993; 54: 594-606.

2. International Agency for Research of Cancer. Cancer Research for Cancer Control, WHO, Lyon, France, 1997.

3. Dieumegard B. Epidemiologie des cancers de l`estomac. Sem.Hôp. Paris 1999; 489-492.

4. Buligescu L. Tratat de hepatogastroenterologie, 1997; 229-242.

5. Gheorghe C, Oproiu Al. Tumorile maligne gastrice. În: *Bolile digestive hepatice și pancreatice* (sub red. L.Gherasim) Ed. Medicală 1999; 232-255.

6. Tubiana M. Darnis F et al. Alimentation et cancer. Sem. Hop. Paris 1999; 1197-1202.

7. xxx Mortalitatea populației României. Ministerul Sănătății. Centrul de calcul, statistică sanitară și documentare medicală, București, Buletin Informativ nr.12/1995.

8. Vălean S. și col. Incidența cancerului gastric în 1995 comparativ cu 1985 în Cluj, aspecte anatomo-patologice. J. Român de Patologie, vol.3 1999; 1: 87-90.

9. Huang I et al. Metaanalysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998; 114: 1169 -1779.

10. IARC Working Group. Monographs on the evolution of the Carcinogenic risks to humans; schistosomes, liver fleukes and Helicobacter pylori Publications Geneva 1994; 177-241.

11. NIH Consensus Development Panel. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. J. Am Med Assoc 1994: 272; 65-69.

12. Debongnie JC. Gastric polyps. Acta Gastro Enterologica Belgica, vol. LXII, 1999; 187-189.

13. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-6740.

14. Fox JG. Review article: Helicobacer pylori species and in vivo models of gastrointestinal cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12 (Suppl.1): 37-60.

15. Perucho M. Microsatellite instability: the mutator that mutates the other mutator, Londra 1996; 2: 630-631.

16. Sipponen P, Hyvarinen et al. Review article: pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12 (Suppl.1): 61-71.

17. Kuipers E. Helicobacter pylori and Gastric cancer. Current Opinion, Ed. Takeda, 1998: 4-5.

18. Moss SF. Review article: celular markers in the gastric precancerous process. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12 (suppl.1): 91-109.

19. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-6740.

20. Fenoglia-Preiser C.M., Noffsinger A.E. Belli J. Stemmerman G.N. Pathological and phenotypic features of gastric cancer. Semin Oncology 1996; 23: 292-306.

21. Sobhani I. Neoplasies et Helicobacter pylori. XIIe reunion internationale sur Helicobacter pylori. Helsinki 3-4 sept. 1999. La lettre de l'hepato – gastroenterologie nr. 5: 3-21.

22. Ernst P. Review article: the role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1990; 13 (Suppl.1), 13-18.

23. Kuipers E.J. Review article: exploring the link betwn Helicobacter pylori and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13 (Suppl.1), 3-11.

24. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456-1462.

25. Ranzani GM, Luinetti O, Padovan LS et al. p53 Gene mutations and protein nuclear accumulation are early events. Intestinal type gastric cancer but late events in diffuse type. Cancer epidemiol Biomarkers Prevent 1995; 4: 223-231.

26. Uchino S, Noungchi M, Ochiai A, Kobayashi M, Hirohashi S. p53 mutation in gastric cancer: a genetic model for carcinogenesis is common to gastric and colorectal cancer. Int. Cancer 1993; 54: 759-764.

27. Yamanda J, Yoshida T, Hayashik T et al. Cancer Res 1991; 51: 5800.

28. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DW and Silvestre F. Int. J.Cancer 1992, 52: 89.

29. Kakeji Y, Korenaga D. Tsujitani S. Baba H Anai, H Maehara J and Sugimachi K. Br J Cancer 1993; 67: 589.

30. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Offerhaus GJA and Tytgat GMJ. Gut 1995, 36, 848.

31. Brito Mj, Williams GT, Thompson H, Filipe MI. Expression of p53 in early gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa Gut 1994; 35:1697-700.

32. Miracco C, Spina D, Vindigni C, Filipe MI, Tosi P. Cell proliferation patterns and p53 expresion in gastric dysplasia. Int J.Cancer 1995; 62: 149-154.

33. Massaque J. The transforming growth factor betta family. Ann Rev Cell Biol. 1990; 6: 597-641.

34. Iamamoto M, Maehara Y et al. Transforming growth factor-beta 1 induce apoptosis in gastric cancer cells trough a p53 independent pathway. Cancer 1996; 77(Suppl. 6): 1628 – 1633.

35. Ito M, Yasui W, Kyo E et al. Growth inhibition of transforming growth factor beta on human gastric carcinoma cells: receptor and postreceptor signaling Cancer Res. 1992; 52: 295-300.

36. Park K, Kim SJ, Bang JJ et al. Genetic changes in the transforming growth factor beta (TGF-beta) type II receptor gene in human gastric cancer cells: corelation with sensitivity to growth inhibition by TGF-beta. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 8772 -8776.

37. Lin JT, Wu M S, Shun C T, Lee W J, Wang Th, Shen J C. Microsatelite instability in gastric carcinoma with special references to histopatology and cancer stages. Eur J Cancer 1995; 31 A: 1879-1882.

38. Semba S, Yokozaki H, Yamamoto S, Yasui W, Tahara E. Microsatellite instability in precancerous lesion and adenocarcinomas of the stomach. Cancer 1996; 77 (suppl.) 1620-1627.

39. Motokura T, Arnold A. Cyclins and oncogenesis Biochem. Biophsy Acta 1993; 1156:63-78.

40. Moss SF, Arber N, Hibshoosh N et al. Cyclin D1 expresion in gastric carcinogenesis. Gut 1996; 39 (suppl.2): A18-19.

41. Matsuura K, Kawanishi J, Fujii et al. Altered expression of E-Caderin in gastric cancer tissue and carcinomatous fluid. Br J Cancer 1992; 66: 1122-1130.

42. Correa P et al. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1994; 54: 1941-1943.

43. Sipponen P. Molecular mechanism in gastric carcinogenesis. In *New Horizons in Gastrointestinal and Liver Disease: Mechanism and Management,* Postgraduate Course, Roma, 1999, 27 – 34.

44. Nasim MM, Thomas DM, Alison MR, Filipe MI Transforming grewth factor – alpha expression in normal gastric mucosa, intestinal metaplasia, displasia and gastric carcinoma – an imunohistochemical study. Histopatology 1992; 20: 339-340.

45. Filipe M I, Osborn M, Linehan J Sanidas E, Brito M J, Jankowski J. Expression of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor in precursor lesions to gastric carcinoma. Br J Cancer 1995; 71: 30-36.

46. Hattori Y, Odagiri H, Nakatani H et al. K-sam, an amplified gene in stomac cancer is a member of the heparin –binding growth factor receptor genes. Proc. Natl Acad.Sci USA 1990; 87: 5983-5987.

47. Tahara H, Kuniyasu H, Yokazoki H et al. Telomerase activity in preneoplastic and neoplastic gastric and colorectal lesions. Clin. Cancer Res 1995;1:1345-1351.

48. Kuru M – Atlas early carcinoma of the stomach – Nakayama – Shoten, Tokyo, p. 12, 1967.

49. UICC – TNM – Classification of Malignant Tumours – ed. L H Sobin & Ch. Wittekind-Fifth Edition, p. 59 – 62, 1997.

50. Oota K & Sobin LH – Histological typing of gastroesophageal tumoes. In: *WHO International Histological Classification of Tumors.* Geneva: World Health Organization, 1977.

51. Jass JR, Sobin LH & Watanabe H – The World Health Organization's Histologic Classification of Gastrointestinal Tumors – A Commentary on the Second Edition Cancer, vol. 66, p. 2162 – 2167, nov. 15, 1990.

52. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An atempt at histoclinical classification. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica 64: 31-49, 1965.

53. Ming SC. Gastric carcinoma: A pathological classification. Cancer 39: 2475-2485, 1977.

54. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma: Journal Clinical Pathology 1980; 33: 801-810.

55. Nakamura K. Histogenesis of gastric cancer and its clinical application. Tsukura International Center. Ibanaki, Japan 1983.

56. Murayama H, Imai T, Kikuchi M. Solid carcinomas of the stomach. Cancer 51: 1673-1681, 1983.

57. Goseky N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. Gut 1992; 33: 606-612.

58. Dixon MF, Martin IG, Sue-Ling HM, Wyatt JI, Quirke P, Johnston D. Goseky grading in gastric cancer, comparison with existing systems of grading and its reproductibility. Histopathology 1994; 25: 309-316.

59. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. New Elements for an Updated Classification of the Carcinomas of the Stomach. Path. Res. Pract. 1995; 191, 571-584.

60. Okada M, Murakami M et al. Human gastric carcinoma: prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. J. Natl. Cancer Inst., 71: 275 – 279, 1983.

61. Fiocca R, Capella C, Bussolati G, Solcia E. Widespread expresion of intestinal markers in gastric carcinoma: a light and electron microscopic study using BD-5 monoclonal antibody. J. Clin. Pathol. 1988; 41: 178 – 187.

62. Fioca R et al. The foveolar cell component of gastric cancer. Hum. Pathol. 21: 260 – 270.

63. Martin IG, Dixon MF et al. Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. Gut 1994; 35: 758 – 763.

64. Hawley PR et al. – Patology and prognosis of carcinoma of the stomach. Br. J. Surg. 1970; 57: 877 – 883.

65. Watanabe H et al. – Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphological characteristics and prognosis correlations. Cancer 1976; 38: 232 – 243.

66. Hee Won OK, Farman J, Krishnan MN, Iyer S, Vuletin JC. Squamous cell carcinoma of the stomach. Am J Gastroenterol; 1978; 69:594–598.

67. Ruck P, Wehrman M, Campbell M, Horny HP, Breucha G, Kaiserling E. Squamous carcinoma of the gastric stump: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 1989; 13: 317–324.

68. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Cancer 1986; 58:119–126.

69. de Lorimer A, Park F, Aranha GV, Reyes C. Hepatoid carcinoma of the stomach. Cancer 1993; 71:293–296.

70. Petrella T, Montagnon J, Roignot P et al. Alphafetoprotein – producing gastric adenocarcinoma. Histopathology 1995; 26:171–175.

71. Capella C, Frigerio B, Cornaggia M, Solcia E, Pinzon-Trujillo Y, Chejfec G. Gastric parietal cell carcinoma: a newly recognized entity: light microscopic and ultrastructural features. Histopathology 1986; 8: 813–824.

72. Robey-Cafferty SS, Ro JY, McKee EG. Gastric parietal cell carcinoma with an unusual, lymphoma-like histologic appearance: report of a case. Mod Pathol 1989; 2: 536–540.

73. Saigo PE, Brigati DJ, Sternberg SS, Rosen PP, Turnbull AD. Primary gastric choriocarcinoma: an immunohistological study. Am J Surg Pathol 1981; 5:333–342.

74. Ueyama T, Nagai E, Yao T, Tsuneyoshi M. Vimentin-positive gastric carcinomas with rhabdoid features. Am J Surg Pathol 1983; 17: 813–819.

75. Aiba M, Hirayama A, Suzuki T, Hamano K, Nomura K. Carcinosarcoma of the stomach: report of a case with review of the literature of gastrectomized patients. Surg Pathol 1991; 4: 75–83.

76. Siegal A, Freund U, Gal R. Carcinosarcoma of the stomach. Histopathology 1988; 13:350–353.

77. Robey-Cafferty SS, Grignon DJ, Ro JY et al. Sarcomatoid carcinoma of the stomach: a report of three cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. Cancer 1990; 65:1601–1606.

78. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14: 931-968.

79. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Hum Pathol 1988; 19: 166-178.

80. Lewin K. Nomenclature problems of gastrointestinal epithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 1998; 22:1043-1047.

81. Lewin KJ, Appelman HD. Tumors of the esophagus and stomach – Atlas of tumor pathology (third series fascicle 18). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

82. Oehlert W, Keller P, Henke M et al. Gastric mucosal dysplasia: what is its clinical significance ? Front Gastrointest Res 1979; 4:1 73-182.

83. Zhang Y-C. – Typing and grading of gastric dysplasia. In: Zhang Y-C, Kawai K, eds. *Precancerous conditions and lesions of the stomach.* Berlin: Springer-Verlag 1993; p. 64-84.

84. Munoz N, Correa P, Cuello C et al. – Histologic types of gastric carcinoma in high and low risk areas. Int J Cancer 1968; 3: 809-818.

85. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E et al. – Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 1980; 33:711-721.

86. Ming S-C. Dysplasia of gastric epithelium. Front Gastrointest Res 1979; 4: 164-172.

87. Morson BC, Jass JR eds. Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. London: Baillière Tindall, 1985.

88. Ming S-C. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions: a critical review. Gastric Cancer 1998; 1: 31-501.

89. Nakamura T, Nakano G-I. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. J Clin Pathol 1985; 38: 754-764.

90. Kamiya T, Morishita T, Asakura H et al. – Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. Cancer 1982; 50: 2496-2503.

91. Cuello C, Correa P, Guillermo Z et al. – Histopathology of gastric dysplasias. Correlations with gastric juice chemistry. Am J Surg Pathol.1979; 3: 491-500.

92. Jass JR. A classification of gastric dysplasia. Histopathology 1983; 7: 181-193.

93. Ghandur-Mnaymneh L, Paz J, Roldan E et al. Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa: A proposal for its classification and its possible relationship to diffuse-type gastric carcinoma. Am J Surg Pathol 1988; 12: 96-114.

94. Watanabe H, Hirose F, Takizawa S et al. –A mode of incipient growth in chemically induced signet ring cell carcinoma of the canine stomach. Pathol Res Pract 1979; 164: 216-223.

95. Furman J, Lauwers GY, Shimizu M. – Gland neck dysplasia in diffuse gastric cancer: a morphometric study abstracts. Mod Pathol 1998; 11: 64A.

96. Ming S-C, Bajtai A, Correa P et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer 1984; 54: 1794-1801.

97. Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Endoscopy 1993; 25:265-268.

98. Farinati F, Rugge M, Di Mario F et al. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. Endoscopy 1993; 25:261-264.

99. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R et al. Gastric dysplasia. A follow-up study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1714-1719.

100. Saraga E-P, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histologic follow-up study. Am J Surg Pathol 1987; 11:788-796.

101. Rugge M, Farinati F, Di Mario F et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdisciplinary group on gastric epithelial dysplasia. Hum Pathol 1991; 22: 1002 – 1008.

102. Rugge M et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter perspective follow-up study. Gastroenterology 1994; 107: 1288–1296 Abstract.

103. Kodera Y. et al. Incidence, diagnosis and significance of multiple gastric cancer. – Br. J Surg1995; 82: 1540–1543.

104. Lauwens GY et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologist. – Am J Surg Pathol 1999; 23:511–518.

105. Schlemper RJ, Kato Y et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. Lancet 1997; 349: 1725–1729.

106. Riddell RH, Iwafuchi M. Problems arising from Eastern and Western classification systems for gastrointestinal dysplasia and carcinoma: are they resolvable ? –Histopatology 33: 197–202, 1998.

107. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Group classification of gastric biopsy specimens. In: Nishi M, Miwa K, eds. *Japanese classification of gastric carcinoma.* Tokyo: Kanehara, 1995; p. 74–76.

108. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Well differentiated adenocarcinoma or dysplasia of the gastric epithelium: rationale for a new classification system. Verh Dtsch Ges Pathol 1999; 83:62-70.

109. Lauwers GZ & Riddell RH (coord. of Vienna Meeting) – Gastric epithelial dysplasia Gut 1999; 45: 784 (Nov).

110. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000; 24(2):167-76, Feb.

111. Zinninger MM. Extension of gastric cancer in the intramural lymphatics and its relation to gastrectomy. Am Surg 1954; 20: 920-927.

112. Baba H, Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Saito A, Watanabe A, Sugimachi K. Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion. Cancer 1989; 64: 2482-2486.

113. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ: Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. A morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. Gastroenterology 1985; 89: 939-950.

114. Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. Cancer 1990; 65: 2086-2090.

115. Imachi M, Tsukamoto N, Amagase H, Shigematsu T, Amada S, Nakano H. Metastatic adenocarcinoma to the uterine cervix from gastric cancer. A clinicopathologic analysis of 16 cases. Cancer 1993; 71: 3472-3477.

116. Bizer LS. Adenocarcinoma of the stomach. Current results of treatment. Cancer 1983; 51: 743-745.

117. Lumpkin WM, Crow RL Jr, Hernandez CM, Cohn I Jr. Carcinoma of stomach. Review of 1,035 cases. Ann Surg 1964; 159: 919-931.

118. Nagata T, Ikeda M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan. Histologic perspective of the past 76 years. Am J Surg 1983, 145: 226-233.

119. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. Cancer 1992; 70: 1030-1037.

120. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. Cancer 1985; 56: 388-396.

121. Harrison JC, Dean PJ, Vander Zwaag R, el-Zeky F, Wruble LD. Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. Hum Pathol 1991; 22: 111-117.

122. Hawley PR, Westerholm P, Morson BC. Pathology and prognosis of carcinoma of the stomach. Br J Surg 1970; 57: 877-883.

123. Monafo WW Jr, Krause GL Jr, Guerra Medina J. Carcinoma of the stomach. Morphological characteristics affecting survival. Arch Surg 1962; 85: 754-762.

124. Stemmermann GN, Brown C. A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Cancer 1974; 33: 1190-1195.

125. Tso PL, Bringaze WL III, Dauterive AH, Correa P, Cohn I Jr. Gastric carcinoma in the young. Cancer 1987; 59: 1362-1365.

126. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 1976; 38: 232-243.

127. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M: Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. Cancer 1994; 73: 550-555.

128. Souquet JCh. Cancer de l'estomac; Cancerologie Digestive Pratique 1995; 71-76.

129. Ordeanu A. Tratat de radiologia tubului digestiv, Ed. Dacia Cluj Napoca 1983: 177-221.

130. Gutmann RA, Bernard I, Peristiani TJ. Le cancer de l'estomac au début. Doin, Paris, 1939.

131. Gutman RA. Le diagnostic du cancer de l'estomac précoce et avancé. Doin, Paris, 1967.

132. Gutmann RA. On the early diagnosis of gastric cancer. AM. J. Gastroenterol. 1971; 56: 248 – 251.

133. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. In: *Early gastric cancer* (Murakami T, ed.). Univ. Park Press, Baltimore; 1972; p. 53 – 55.

134. Caletti G, Odegaard S, Rosch T, Sivak MV, Tio Tl, Yasuda K. Endoscopic, Ultrasonographiy (EUS); A summary of the Working party for the Tenth World Congress of Gastroenterology Los Angeles, California Octomber, 1994. Am.J. Gastroenterol 1994; 89: S 138-S 143.

135. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnossis and staging of gastric cancer and lymphoma. Surgery 1993; 113: 14-27.

136. Shigeaki Y. Endoscopic Diagnosis and Treatment of Early Cancer, in the Alimentary Tract Digestion 1998; 59: 502-508.

137. Puşcaş I. Probleme actuale şi concepţii noi în patologia gastroduodenală. Ed.Med. Bucureşti 1978; 368-371.

138. Popovici A. Actualităţi în cancerul gastric. Actualităţi în chirurgie. Ed. Celsius 1998: 133-147.

139. Shimiru S, Ukigawa A, Minowata K eds. Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. Surg. Endosc. 14 (1): 27 – 31.

140. Hsu C, Chen C, Hsieh Y, Hsia J, Shai S, Kao C. Esophageal reflux after total or proximal gastrectomy in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia. Am. J. Gastroenterology. 92 (8): 1347 – 50, Aug.

141. Iida F, Koike S, Koide N. Extended total gastrectomy for carcinoma of the cardia. Hepato-Gastroenterology. 1997; 40 (2), 103–6, 1993.

142. Rădulescu D, Dragomirescu C, Juvara I. Risc şi beneficiu în gastrectomia totală de necesitate. Chirurgia 1970; XIX:9:787.

143. Timaru I. Gastrectomia totală în cancerul gastric. Ed. Teora, 2000.

144. Harrison J, Fielding J. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. World Journal of Surgery. 1995; 19 (4): 496 – 500.

145. Huscher C, Chiodini S, Freni V et al. Adequacy of paracardial dissection in subtotal versus total gastrectomy. British Journal of Surgery. 1992; 79 (9): 942 –944.

146. Kitamura M, Arai K, Iwasaki Y. Evaluation of clinical trials on adjuvant chemotherapy for curatively resected gastric cancer. Japanese Journal of Cancer. 1997; 24 (10): 1 221 – 229.

147. Gossions K, Tsianos E. CT evaluation of the resectability of gastric cancer postchemotherapy. Abdominal Imaging 1996; 21 (4): 293 – 298.

148. Pascu O, Dumitraşcu D. Profilaxia cancerului gastric în gastroenterologia preventivă (sub red. D. Dumitraşcu) Ed. Medicală 1987; 277-301.

LIMFOAMELE MALIGNE GASTRICE

Liubomir Petrov

Limfoamele maligne (LM) sunt tumori ale ţesuturilor limfoide sau, cum sunt definite mai nou, tumori solide ale sistemului celular al imunităţii. Ele sunt clasificate în două categorii mari: limfomul Hodgkin (LH) şi limfoamele nehodgkiniene (LNH). Împărţirea reflectă istoricul cunoaşterii celor două categorii de afecţiuni şi deosebirile clinice (prezentare, mod de diseminare, evoluţie), histologice şi terapeutice.

LNH afectează preferenţial limfoganglionii. Afectarea extralimfoganglionară poate fi secundară localizării ganglionare sau primară (1).

Dintre LM extraganglionare cele mai frecvente sunt cele digestive. Limfomul Hodgkin primar digestiv este excepţional de rar, ca atare ne vom ocupa numai de LNH.

Ţesutul limfoid asociat mucoaselor TLAM reprezintă o organizare specială a ţesutului limfoid care diferă de cel al ganglionilor limfatici şi a splinei.

La nivelul tractului gastrointestinal TLAM este reprezentat de foliculii limfoizi şi plăcile Payer, corionul mucoasei şi limfocitele intraepiteliale.

Raportul cu bariera epitelială permite contactul cu antigenele din mediul ambiant. Limfoamele maligne primare digestive LMPD îşi au originea în limfocitele B sau T ale TLAM (2). Proliferarea acestor subpopulaţii limfocitare poate realiza tumori cu grad redus sau înalt de malignitate (tabelul I).

Epidemiologie

Localizările primare extraganglionare reprezintă 10-15% dintre cazurile de LNH. Majoritatea lor afectează ţesuturile limfoide asociate mucoaselor (TLAM), din care cele digestive reprezintă 1/3. LNH gastrice sunt cele mai frecvente (50%). Ele reprezintă 2-5% dintre tumorile maligne ale acestui organ (3, 4, 5).

Tabelul I

Clasificarea limfoamelor digestive

Fenotip B	– Limfomul B TLAM cu grad redus de malignitate – Limfomul B TLAM cu grad înalt de malignitate cu sau fără componentă de malignitate redusă cuprinde: – centroblastic – imunoblastic – cu celule mari anaplazice – Boala imunoproliferativă a intestinului subţire (BIPIS) (limfom mediteranian, boala lanţurilor grele α) – Limfom centrocitic (polipoza limfomatoasă) – Limfom Burkitt şi tip Burkitt – Alte forme (similare celor ganglionare)
Fenotip T	– Limfom T „periferic" – Pleomorf, celule mici, medii sau mari – Imunoblastic, cu celule anaplazice, inclasificabil a) ± enteropatie b) ± eozinofilie

Etiologie

Etiologia LNH gastrice primare este necunoscută, dar se ştiu câtiva factori predispozanţi sau de risc.

Vârsta incidenței maxime este de 50-70 de ani. Sexul masculin și rasa albă sunt mai frecvent afectate.

Stările de imunodeficiență congenitală (sindromul Wiscott-Aldrich) sau dobândită (tratamentul imunosupresor, infecția cu virusul HIV) sunt factori de risc cunoscuți (1,3).

Infecția cu *Helicobacter pylori* (HP) este responsabilă de achiziționarea de TLAM și este factor de risc pentru limfomul T, gastrita, ulcerul și cancerul gastric (6).

Rolul etiologic al HP este susținut și de curabilitatea acestor limfoame prin eradicarea HP.

Infecția cu HP se corelează semnificativ cu gradul de malignitate și cu profunzimea leziunii (grad redus de malignitate, superficial).

Stimulul antigenic continuu duce la o acumulare de limfocite B reactive, policlonale. Mutațiile succesive somatice sunt urmate de apariția unui limfom malign TLAM cu grad redus de malignitate. Alte mutații sunt responsabile pentru transformarea acesteia în limfoame cu grad înalt de malignitate (6,7,8).

În afara infecției cu HP, răspunsul celular T este un factor determinant în patologia gastrică asociată HP (8).

Rolul virusului hepatic C (HCV) în limfoproliferările B și bolile autoimune este cunoscut. Recent s-a pus în evidență HCV în țesutul tumoral al LNH gastrice cu grad redus de malignitate sugerând potențialul lui rol etiologic (9).

HTL V1 *(Human T lymphotrophic virus 1)* a fost invocat în etiologia unor limfoame gastrice în Japonia.

Virusul Ebstein-Barr pare să fie implicat în etiologia LNH gastrice care apar la pacienții infectați cu HIV (3,5).

Patogeneză

Transformarea malignă este rezultatul unor serii de evenimente genetice care afectează gene specifice. Aceste gene se clasifică în funcție de caracterele specifice în oncogene celulare, care reglează apoptoza, supresoare tumorale (antioncogene) și gene de reparare a ADN.

Oncogenele sunt gene retrovirale care induc transformarea malignă. Corespondenții lor normali se numesc protooncogene sau oncogene celulare. Ele codifică factori de creștere, receptori de factori de creștere, factori de transcripție sau proteine implicate în reglarea ciclului celular. Activarea protooncogenelor prin mutații, amplificații genice sau translocații are ca rezultat hiperexpresia oncogenei sau apariția unei proteine himerice cu funcție alterată (10).

Apoptoza sau moartea celulară programată este un program genetic indus de stimuli extra- și intracelulari. Modularea apoptozei poate fi o etapă importantă în transformarea malignă. BCL_2 și p53 sunt gene care sunt implicate în transformarea malignă prin modularea apoptozei.

Alterarea genelor care răspund de repararea ADN duce la instabilitate genică și la transformare malignă.

Genele supresoare tumorale sau antioncogenele sunt gene recesive (pentru suprimarea efectului lor este nevoie de pierderea/mutația ambelor alele). Ele protejează celulele împotriva transformării maligne (10,11).

Diseminarea LNH este un fenomen care implică expresia receptorilor *„homing"* a limfocitelor. Limfocitele recirculă din sânge în țesuturile înconjurătoare, traversând peretele venulelor cu endoteliu înalt, care sunt prezente în ganglionii limfatici și TLAM. Acestea au structuri diferențiate, care sunt recunoscute de limfocitele T și B prin receptorii lor *„homing"*. Precursorii limfocitelor din mucoasă pierd receptorii pentru ganglionii limfatici, păstrându-i pe cei pentru plăcile Payer și corion.

În limfoamele MALT cu grad redus de malignitate cea mai frecventă anomalie cromozomială este t (11, 18) în care sunt interesate: API2 – inhibitoare a apoptozei și gena MLT. Anomalia pare să joace un rol în stadiile incipiente ale limfomagenezei.

În limfoamele MALT agresive se observă frecvent t (1, 14) care implică o genă supresoare tumorală BCL10. Transformarea în forme agresive a limfoamelor MALT este însoțită frecvent de t (8, 14) cu activarea oncogenei nucleare C-Myc de pe cromozomul 8 (12).

Mutația BCL_6 este frecvent întâlnită în LNH gastrointestinale agresive (10).

Morfopatologia

După conceptul actual limfoamele MALT sunt încadrate în grupul limfoamelor B de zonă marginală, celelalte două subtipuri ale acestor limfoame sunt cele primare, ganglionare și splenice.

Macroscopic, limfoamele gastrice se prezintă sub diverse aspecte:

- tumoare voluminoasă exulcerată;
- ulcer gastric;
- leziuni ulcerative multiple;
- aspect nodular;
- aspect de linită.

Limfoamele MALT sunt de fenotip B sau T. Sub aspect clinico-evolutiv și morfologic se prezintă ca limfoame cu grad redus sau ridicat de malignitate.

La nivelul stomacului domină limfoamele MALT cu grad înalt de malignitate (1,3,5), (tabelul nr. 1).

Tablou clinic

De cele mai multe ori (54-90% dintre cazuri) bolnavii acuză dureri epigastrice, sugerând un ulcer gastric sau duodenal sau prezintă simptomele unei stenoze pilorice.

Urmează, în ordinea frecvenței, hemoragia (9-30%), inapetența (5-30%), slăbirea în greutate (21-31%). Rar, debutul este dramatic cu simptomatologie de perforație gastrică.

Examenul obiectiv, în general, este sărac: sensibilitate epigastrică. Tumorile voluminoase pot deveni palpabile. În stadiile III și IV se pun în evidență adenopatii supradiafragmatice, respectiv semne de afectare viscerală (1,3,5,13).

Diagnostic pozitiv

Investigațiile de rutină pot evidenția: VSH accelerat, anemie, LDH elevat, hipoproteinemie, fără ca aceste anomalii să aibă valoare diagnostică.

Examenul radiologic sugerează diagnosticul de cancer sau ulcer gastric. După Gutman, sugestive pentru limfom gastric sunt contrastul dintre gradul de extindere a leziunilor și relativa suplețe a peretelui gastric, precum și respectarea regiunii cardioesofagiene.

Endoscopia este o investigație indispensabilă pentru diagnosticul de limfom malign gastric. Leziunile de cele mai multe ori sunt unice și afectează zona antropilorică. Asocierea posibilă a unui alt segment al tubului digestiv, în special intestinul subțire, impune investigarea sistematică a întregului tract gastrointestinal.

Aspectele întâlnite la examenul endoscopic sunt cele descrise la morfopatologie.

Seifert descrie două tipuri principale de limfom gastric: exofitic și infiltrativ. Tipul exofitic este mai des întâlnit. Diagnosticul prin biopsie este mai ușor, necesitând în medie 1,2 biopsii endoscopice. Jumătate din cazuri sunt limfoame cu grad înalt de malignitate. Tipul infiltrativ este mai dificil de diagnosticat: în medie sunt necesare 2-9 (2) biopsii endoscopice. În majoritatea cazurilor sunt stadii incipiente de boală cu leziuni ce nu depășesc submucoasa. Din aceste considerente se impune un efort special pentru diagnosticarea acestor forme.

Ecografia endoscopică este o metodă de investigație recent introdusă în gastroenterologie. Ea permite o mai bună apreciere a extinderii limfomului la nivelul structurilor gastrice. Combinată cu biopsia endoscopică permite diagnosticul de limfom gastric în peste 95% dintre cazuri (1,3,5,14).

Tomografia computerizată este un mijloc de stadializare, îndeosebi pentru cazurile operate suspectate de cancer sau ulcer gastric, și la care s-a omis inventarul adenopatiilor subdiafragmatice.

Stadializarea

În stadializarea limfoamelor primare gastrice se folosesc două sisteme: stadializarea Ann Arbor modificată de Muschoff și stadializarea Blackledge. În ambele sisteme se delimitează un stadiu localizat cu interesarea structurilor digestive și a ganglionilor abdominali (IE, IIE Ann Arbor respectiv stadiile IA, IB, IIA, IIB și IIC Blackledge) și o boală avansată extinsă la ganglioni supradiafragmatici sau și la alte organe extralimfatice (IIIE și IV Ann Arborr respectiv III și IV Blackledge), (1,3,4) (tabelul 2 și 3).

Tabelul II

Clasificarea Blackledge a limfoamelor digestive

St.I	IA	Tumoare localizată la tractul gastrointestinal
	IB	Tumori multiple localizate pe tractul gastrointestinal
St.II	IIA	Tumoare cu adenopatie regională (gastrică/mezenterică)
	IIB	Tumoare cu perforație sau aderențe la structurile adiacente
	IIC	Tumoare cu perforație și peritonită
St.III	Tumoare cu adenopatie extinsă (lombo-aortică) sau ganglioni și mai îndepărtați	
St.IV	Tumoare cu leziuni diseminate (ficat, măduvă osoasă etc.)	

Tabelul III

Stadializarea Ann-Arbor modificată de Mushoff

St.IE	Atingerea unuia sau a mai multor teritorii digestive, fără atingere ganglionară
St.IIE	Atingerea unuia sau a mai multor teritorii digestive și a ganglionilor regionali, fără atingere extraabdominală Modificarea Mushoff: II_{1E} = interesarea ganglionilor contigui II_{2E} = interesarea ganglionilor regionali necontigui
St.IIIE	Interesarea localizată a tubului digestiv asociată cu o interesare ganglionară de cealaltă parte a diafragmului
St.IV	Interesarea unuia sau mai multor organe extraganglionare cu sau fără interesare ganglionară

Diagnostic diferențial

Noțiunea de pseudolimfom a fost spulberată recent prin demonstrarea clonalității în leziunile gastrice superficiale, demonstrând faptul că vechile pseudolimfoame sunt de fapt limfoame incipiente MALT, cu grad redus de malignitate.

Diagnosticul diferențial se impune cu hiperplaziile limfoide localizate, care acompaniază ulcerul gastric, gastrita asociată HP sau gastritele foliculare. În aceste hiperplazii limfoide, celulele sunt policlonale.

Limfoamele cu celule mari se pot confunda uneori histopatologic cu carcinomul gastric nediferențiat. În asemenea situații se impune utilizarea anticorpilor monoclonali (antileucocitari, respectiv anticitokeratina) (1,2,11).

Prognostic

Prognosticul limfoamelor gastrice este cel mai bun dintre cele ale limfoamelor digestive și este superior limfoamelor cu localizare primară ganglionară. Limfoamele gastrice au două trăsături evolutive distincte: evoluție locală îndelungată și diseminare limfatică, la început în ganglionii locoregionali, apoi la distanță și hematogenă, interesând alte viscere și cea de-a doua – interesarea simultană a altor segmente ale tubului digestiv. Există numeroși factori cu valoare prognostică, cum ar fi: volumul tumoral, stadiul clinic, forma histologică, vârsta, profunzimea leziunii, starea marginilor de rezecție și tipul tratamentului aplicat. Indicele internațional de prognostic utilizat în limfoamele ganglionare se pare că și-a găsit aplicație și în cazul LNH gastrice (1,15).

Evaluarea acestor factori este importantă pentru administrarea tratamentului optim, individualizat de la caz la caz. În LNH difuze, cu celule mari, indicele internațional de prognostic are valoare certă (1).

Tratament

Până la ora actuală nu există un tratament standardizat, general acceptat al LNH gastrice. O serie de factori de prognostic, cum ar fi: sediul și extinderea tumorii, forma histologică și stadiul clinic sunt elemente pe baza cărora se elaborează planul terapeutic (16).

Chirurgia este cel mai eficient mijloc terapeutic. Are numeroase avantaje:

- asigură un diagnostic și o stadializare corectă;
- îndepărtează tumoarea sau reduce volumul tumoral, făcând astfel chimio- și radioterapia mai eficiente;
- previne unele complicații postoperatorii care țin de radio-chimioterapie: perforația, hemoragia etc.;
- în stadiile incipiente (I și II), superficiale și cu grad redus de malignitate, chirurgia poate reprezenta o opțiune curativă (17).

Există centre care adoptă o atitudine partizană, ce constă în renunțarea la chirurgie în cazurile localizate, diagnosticate endoscopic. Tratamentul constă în chimioterapie sau/și iradiere. La pacienții nerezecați există anumite riscuri, cele mai de temut fiind: hemoragia și perforația (18).

Chimioterapia

Diminuează riscul diseminării la distanță. Este tratamentul de elecție în stadiile avansate III și IV cu histologie defavorabilă. În stadiile incipiente I și II este indicată în asociere cu rezecția.

În limfoamele cu histologie defavorabilă se recomandă un triplu tratament combinat: chirurgie + chimioterapie + iradiere.

Schema de polichimioterapie standard este CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicina, oncovin și prednison). Se mai poate utiliza schema COP (ciclofosfamidă, oncovin, prednison) (18,19).

În limfoamele MALT cu grad redus de malignitate, superficiale, eradicarea *Helicobacter pylori* duce, în 70% dintre cazuri, la dispariția leziunilor limfomatoase. În 50% dintre aceste cazuri însă persistă limfocite monoclonale. Multe dintre acestea recidivează deseori tardiv (1,3,4,11).

Iradierea

Iradierea este indicată în combinație cu chirurgia în stadiile I și II de boală. Unii autori recomandă iradierea asociată cu chimioterapia, fără chirurgie în stadiile IE și IIE (19, 20).

Doza tumoricidă este de 4000 rads.

Bibliografie

1. Solal-Celigny, Brousse PH N. Limphomes non hodgkinienes. Paris. Editions Frison-Roche 1992: 179-199.

2. Diebold J. Tissu lymphoide normale et limphomes malins primitifs de tractus gastrointestinal. Ann Gastroenterol Hepatol 1991; 27: 31-35.

3. Oltean G, Simu G. Limfoamele maligne. Ed. Veritas 1997: 247-255.

4. Ferme C, Ibrahim A. Hematologie maligne. Pratique clinique et therapeutique. Rungis: Ed Laboratoires Lederle 1991.

5. Salvagno L, Soraru M, Busetto M. Gastric non-Hodgkin's lymphoma: analisis of 252 patients from a multicenter study. Tumori 1999; 85: 113-121.

6. Roth KA, Kapadia SB, Martin SM, Lorenz RG. Cellular immune responses are essential for the development of Helicobacter felis-associated gastric pathology. J Immunol 1999; 1; 163: 1490-1497.

7. Bouzourene H, Haefliger T, Delacretaz F, SaragaE. The role of Helicobacter pylori in primary gastric MALT lymphoma. Histopathology 1999, 34: 118-123.

8. D'elios MM, Amedei A, Manghetti M et al. Impaired T-cell regulation of B-cell gowth in Helicobacter pylori-related gastric low-grade MALT lymphoma. Gastroente-rology 1999; 117: 1105-1112.

9. De Vita S; De Re V; Sorrentino D, et al. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimune disease and in chronic gastritis. Hepatology 2000; 31: 182-189.

10. Merup M. Genetic abnormalities in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. Medical Oncology 1998: 15; 79-88.

11. Degos L, Linch D, Lovenberg B: Textbook of Malignant Haematology. London: Ed Martin Dunitz LTD 1999: 648-665.

12. Starostik P, Greiner A, Schultz A et al. Genetic aberration common in gastric high-grade large B-cell lymphoma. Blood 2000; 95: 1180-1187.

13. Pinotti G, Novario R et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Haematologica 1992; 77: 405-412.

14. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis for gastric cancer and lymphoma. Surgery 1993, 113: 14-27.

15. Cortelazzo S, Rossia, Roggero F et al. Stage-P modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International Extranodal Lymphoma Study Group. Ann Oncol 1999; 10: 1433-40.

16. Bonadonna G, Valagussa P. Should lymphomas of gastrointestinal tract be treated differently from other disease presentation ? Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 1295-1299.

17. Bozzetti F, Audisio R A, Giardini R, Gennari L. The role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: an old problem revisited. Am J Surg; 80: 1101.

18. Ferreri AJ, Corido S, Ponzoni M, Villa E. Non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiation therapy, of stage I-II high-grade gastric lymphoma. Leuk lymphoma 1999; 33: 531-541.

19. Ferreri AJ, Coridio S, Paro S et al. Therapeutic management of stage I-II high-grade primary gastric lymphomas. Oncology 1999; 56: 247-82.

20. Avilés A, Diaz-Maqueo, Torre A. Is surgery necessary in the treatment of primary gastric non-Hodgkin lymphoma ? Leukemia and Lymphoma 1991; 5: 365-369.

ALTE TUMORI GASTRICE

Anton Drăghici

Cadru nosologic

Tumorile gastrice benigne sunt încadrate astăzi (1) în trei entităţi distincte:

- ***Polipii*** de origine epitelială, întâlniţi frecvent; este vorba de polipii hiperplaziogeni (hiperplastici), de cei glandulochistici şi de polipii adenomatoşi;
- ***Tumorile submucoase*** mai rare, din care fac parte leiomiomul, leiomioblastomul, schwannomul şi lipomul;
- ***Tumorile carcinoide gastrice*** extrem de rare, de origine neuroendocrină (2).

Etiopatogeneză

Este cunoscută numai parţial şi doar în ceea ce priveşte tumorile carcinoide gastrice se consideră că ele apar din celule asemănătoare celor enterocromafine („*enterocromafin-like*" – celule ECL). Hipergastrinemia, prezentă la majoritatea bolnavilor cu tumori carcinoide gastrice (90%), are un efect trofic asupra celulelor ECL, care se hiperplaziază, de unde se poate ajunge la displazie şi apoi la neoplazie (2).

Polipii gastrici

Termenul de polip, în sens larg, înseamnă orice leziune care proemină deasupra mucoasei. Această leziune protruzivă are semnificaţie de sindrom, putând fi vorba de polipi, de tumori benigne submucoase sau de formaţiuni maligne (3). În sens restrâns, termenul de polip defineşte o leziune ce depăşeşte suprafaţa mucoasei gastrice şi este de origine epitelială (1,4).

Incidenţa polipilor gastrici, în serii de autopsie, variază între 0,4-5%, iar incidenţa la examenul radiologic şi endoscopic este mai mare la persoanele care au acuze gastrointestinale. Polipii gastrici pot fi găsiţi uneori în sindroamele de polipoză (Peutz-Jeghers, Gardner şi polipoza colică familială) (1,4).

Morfopatologie

Polipii gastrici se clasifică în trei tipuri (1): *polipi fundici, glandulochistici*, întâlniţi frecvent, totdeauna benigni; *polipii hiperplastici* sau *hiperplaziogeni* găsiţi atât în antru, cât şi în regiunea fundică, frecvent întâlniţi, adesea pe terenul gastritelor atrofice şi *polipii adenomatoşi*, foarte rar întâlniţi, au înalt potenţial de a degenera malign şi, aproape întotdeauna, cu prezenţa gastritei cronice asociate.

Polipii hiperplaziogeni sunt glande gastrice hiperplaziate sau ramificate, cu epiteliul de acoperământ normal. Macroscopic, sunt mici sau multipli, de obicei mici, sub 2 cm diametru, sesili sau pediculaţi cu suprafaţa netedă sau lobulată, cu localizare posibilă în toate zonele stomacului. Uneori se pot manifesta şi ca polipoză difuză, considerată ca formă a bolii Ménétrier. Pot fi asociaţi şi unui cancer gastric.

Polipii glandulo-chistici sunt cel mai adesea foarte mici (câţiva milimetri), multipli. Macroscopic, se prezintă sub forma unor mici tumori transluci-de, localizate în corpul gastric şi marea tuberozitate, mai ales pe marea curbură. Nu degenerează malign.

Polipii adenomatoşi sunt neoplazii benigne, au de obicei structură viloglandulară, conţinând glande cu celule slab diferenţiate, cu nuclei hipercromatici, mucus absent sau în cantitate redusă, mitoze frecvente. Fiind neoplazii adevărate, prezintă potenţial de transformare malignă (1,3,4), acesta fiind proporţional cu mărimea polipului, cei peste 2 cm diametru prezentând un risc mai mare de a fi maligni. În diverse studii, 25-55% dintre polipii adenomatoşi de 2 cm au avut, histologic, celule maligne, mai adesea la suprafaţă. Riscul lor mediu de transformare malignă este de 40%. Localizarea predilectă a polipilor adenomatoşi este în antru; pot fi asociaţi unui cancer gastric: s-a observat ţesut adenomatos benign la marginile adenocarcinoamelor gastrice (3).

Tablou clinic

Pacienţii care au polipi gastrici sunt adesea asimptomatici (1,3,4,5). Manifestările clinice care se pot atribui polipilor gastrici sunt: disconfort vag în abdomenul superior, mai rar dureri; hemoragie digestivă prin exulcerare, cu anemie secundară (la aproximativ 25%); greţuri şi vărsături; mai rar semne de insuficienţă evacuatorie gastrică la bolnavii cu polip antral pediculat care prolabează prin pilor producând obstrucţie (3,6,7).

Examenul fizic abdominal obişnuit nu pune în evidenţă modificări patologice.

Explorări diagnostice

Adesea, polipii gastrici sunt descoperiţi întâmplător cu ocazia unui examen endoscopic sau radiologic realizat pentru alte motive (1). *Endoscopic,* apar cu aspectele macroscopice descrise mai sus, iar recoltarea de biopsii este obligatorie. *Radiologic,* apar la examenul baritat ca defect de umplere rotund, cu suprafaţa netedă, uneori mobil.

Ecoendoscopia, achiziţie recentă (5,10,11), este importantă mai ales în cazul polipilor adenomatoşi, întrucât precizează extinderea lor în profunzimea peretelui şi prezenţa unei eventuale vascularizaţii anormale care ar putea fi cu risc hemoragic în cazul exciziei endoscopice (1,5,8).

Diagnostic

Pozitiv, se bazează pe eventuale acuze clinice, dar în primul rând pe hemoragia digestivă sau anemia, care conduc la indicarea unui examen endoscopic.

Diagnosticul ***diferenţial*** se face cu celelalte tumori gastrice benigne şi cu cancerul protruziv (polipoid), în special prin examen endoscopic şi histologic. Prezenţa de polipi gastrici impune, pe lângă diagnosticul lor histologic, o examinare minuţioasă a întregului stomac pentru a exclude sigur prezenţa unui eventual cancer asociat (3).

Tratament

Polipectomia endoscopică este indicată în cazul polipilor gastrici adenomatoşi, pediculaţi sau sesili, sub 2 cm diametru, cu intenţie diagnostică şi curativă (1, 5). Având în vedere marele potenţial de malignizare al polipilor adenomatoşi mai mari de 2 cm diametru, se indică îndepărtarea lor prin polipectomie endoscopică, excizie prin gastrectomie sau, recent, prin chirurgie laparoscopică (1,5, 9,10). Dacă examenul histologic extemporaneu indică prezenţa carcinomului, se face rezecţie gastrică subtotală.

Polipii hiperplastici se îndepărtează, endoscopic sau chirurgical, în scop diagnostic sau dacă produc complicaţii: hemoragie, insuficienţă evacuatorie (3,10).

Polipii glandulochistici, întrucât nu degenerează malign niciodată, sunt lăsaţi pe loc.

Tumorile gastrice submucoase

Incidenţa lor este mai rară decât a polipilor, cel mai des sunt de natură conjunctivă (leiomiom, schwannom, lipom etc.), dar se pot întâlni şi heterotopii sau anomalii congenitale. Clasificarea histologică sintetică, după Stout A.P. şi OMS (1), este redată în tabelul I.

Dintre tumorile benigne gastrice submucoase cel mai des se întâlnesc: leiomiomul, schwannomul, lipomul şi pancreasul aberant.

Întrucât ***leiomiomul gastric*** este tumoarea submucoasă benignă cel mai des întâlnită, ea va fi descrisă în detaliu, având însă multe trăsături comune cu schwannomul (1), bineînţeles cu excepţia aspectului histologic.

Leiomiomul gastric este proliferarea benignă a musculaturii netede din peretele stomacului. În serii de autopsii, la care stomacul a fost examinat cu atenţie, incidenţa tumorii este apreciată la 16%, la persoanele în vârstă de peste 50 de ani fiind de 50% (3).

Morfopatologie

Macroscopic, leiomiomul (ca şi schwannomul) poate să crească peste mucoasa gastrică, cu ridicarea ei spre lumen şi ulcerare secundară sau să se dezvolte spre seroasă, formaţiunea fiind predominant extrisencă. Tumoarea „în halteră" sau „în clepsidră" apare când creşterea se produce în ambele direcţii (1,3).

Tabelul I

Clasificarea tumorilor gastrice submucoase

	Benigne	Maligne
Tumori conjunctive diferențiate:	– **leiomiom**	– **leiomiosarcom**
– tumori musculare netede	– **angiom**	
	– **angiomiom**	
	– **tumoare glomică**	
	– **limfangiom**	
	– **hemangio-pericitom**	
	– **lipom**	– **fibrosarcom**
– țesut adipos	– **fibrom**	– **fibrosarcom**
	– **schwannom**	– **schwannom malign**
	– **neurofibrom**	
	– **tumoare cu celule granuloase**	
	– **paraganglion**	
	– **ganglioneurom**	
Tumori diferențiate (stromale): – **cu celule fuziforme** – **cu celule rotunde (sau epitelioide)** – **cu celularitate mixtă**		
Pseudotumori: – **polip fibroinflamator** – **granulom eozinofil** – **nevrom**		

Histologic, este o proliferare de celule fuziforme de tip muscular neted. Important este faptul că, la fel ca și pentru schwannom, eventuala lor natură malignă este dificil de afirmat histologic. Pentru caracterul malign pledează un index mitotic ridicat și prezența a numeroase atipii nucleare (1). Leiomioblastomul este o tumoare mioidă, care poate fi benignă sau malignă (7,10,11).

Tablou clinic

Majoritatea bolnavilor este asimptomatică, adesea boala descoperindu-se incidental la endoscopie, intervenție chirurgicală sau la autopsie (1, 3).

Acuze clinice apar de obicei când tumoarea este mai mare (3-4 cm diametru), bolnavii prezentând durere abdominală sau hemoragie digestivă prin exulcerarea tumorii.

Examenul obiectiv abdominal poate evidenția la palpare o tumoare în abdomenul superior, chiar fără acuze subiective, când tumoarea crește „în halteră" (1).

Explorări diagnostice

Examenul *radiologic baritat* evidențiază tumoarea ca defect de umplere rotund cu margini regulate, uneori exulcerații în vârf, care nu modifică aspectul pliurilor gastrice.

Examenul *endoscopic* confirmă diagnosticul: tumoarea apare sub formă de proeminență acoperită de mucoasă normală sau poate fi ulcerată (de obicei în vârf). Tumoarea fiind submucoasă, prelucrările biopsice endoscopice sunt mai rar concludente histologic, iar recoltarea de la nivelul ulcerației poate fi mai concludentă pentru diagnosticul histologic.

Ecoendoscopia este cea mai performantă explorare imagistică pentru tumorile submucoase ale peretelui gastric. Permite diferențierea tumorilor submucoase gastrice de compresiunile externe și de invadarea externă (ex. cancer de pancreas) a peretelui gastric (1). Se observă, într-un caz din două, diferențierea leiomiomului de leiomiosarcom, în acesta din urmă existând zone lichidiene în centrul tumorii și invadarea țesuturilor din jur (1,8).

Diagnostic

Afirmarea diagnosticului ***pozitiv*** se poate face plecând de la eventuale acuze subiective (în special hemoragii digestive) sau, rar, de la o tumoare palpabilă care, de altfel, poate fi descoperită și întâmplător, la examen radiologic sau endoscopic indicate pentru alte motive. Biopsia endoscopică permite mai rar diagnosticul histologic cert. Am arătat mai sus importanța deosebită a endoscopiei pentru afirmarea bolii.

Diagnosticul ***diferențial*** se face cu polipii gastrici, cu schwannomul, cu celelalte tumori submucoase gastrice (lipom, pancreas aberant) și cu leiomiosarcomul. Acesta din urmă are același aspect, produce simptome asemănătoare și trebuie bănuit în special când tumoarea este mare (8 cm diametru). Ecoendoscopia poate contribui cu multe argumente pentru această diferențiere.

Nu există dovezi certe că leiomiomul gastric se malignizează.

Tratament

Leziunile simptomatice implică necesitatea tratamentului: excizie endoscopică, chirurgicală clasică, laparoscopică. Argumente în favoarea intervenției laparoscopice sunt: mărimea redusă a tumorii (sub 6cm), morfologie exo- sau endofitică și caracteristici benigne (10, 13, 14).

Tumorile carcinoide gastrice

Aceste tumori sunt întâlnite extrem de rar, ele reprezentând între 11-41% dintre tumorile carcinoide ale tubului digestiv. Se admite următoarea clasificare:

- ***tumori carcinoide fundice*** care apar pe fond de gastrită cronică atrofică și aclorhidrie, cu hipergastrinemie secundară, ce reprezintă 80% dintre tumorile carcinoide gastrice; aproape jumătate (46%) este descoperită la bolnavii cu boală Biermer, iar prevalența lor în cadrul aceste boli este apropiată de cea a adenocarcinoamelor gastrice (1,8-7,8%);
- ***tumori*** cu aceeași localizare însă apar ***la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison*** și fac parte din sindromul de neoplazie endocrină multiplă, fiind rare (10%), hipergastrinemie este prezentă evident;
- ***tumori carcinoide gastrice sporadice*** apar pe mucoasă normală, fără hipergastrinemie, sunt cele mai agresive și reprezintă 10% din totalul tumorilor carcinoide gastrice (2,12).

Etiopatogeneză

Patogeneza primelor două tipuri este reprezentată de hipergastrinemie, reactivă la aclorhidrie la primul tip, tumorală la al doilea (gastrinom); hipergastrinemia produce hiperplazia, apoi displazia și neoplazia celulelor *enterocromafin-like* (ECL) din peretele gastric. Produsul lor de secreție este necunoscut (2,12).

Morfopatologie

Tumorile din primul grup se prezintă macroscopic ca leziuni polipoide, pediculate sau sesile, localizate în regiunea fundică, la majoritatea (79%) sub 1 cm diametru, adesea multiple (50%).

Microscopic, aspectul este caracteristic; cele sub 1 cm sunt puțin invazive (nu depășesc submucoasa, nu metastazează). Dimpotrivă, când mărimea lor este 2 cm și peste, proliferarea este transmurală și metastazele sunt mai des întâlnite.

Tablou clinic

Tumorile sunt de obicei asimptomatice, fiind descoperite întâmplător la examenul endoscopic. Rar, este prezent sindrom dispeptic ulceros sau anemie feriprivă. Sindromul carcinoid este absent (12).

Diagnosticul pozitiv și diferențial

Se face endoscopic și histologic. Ecoendoscopia aduce precizări privind extinderea în profunzimea peretelui gastric. Laboratorul arată existența hipergastrinemiei. În cazul tumorilor mai mari (2 cm și peste) trebuie căutate metastaze ganglionare sau hepatice.

Se subliniază importanța controlului endoscopic gastric, la interval de 1-3 ani la bolnavii cu aclorhidrie, gastrită cronică atrofică cu sau fără anemie Biermer.

Evoluția

Este în general lentă, fiind posibilă și regresiunea spontană. Fiind în general benigne, nici în prezența metastazelor nu sunt fatale prin ele însele (12).

Tratamentul

Este în funcție de mărimea tumorii și de terenul pe care a apărut. Gastrectomia totală nu este indicată datorită riscului exagerat. Intră în discuție, la nevoie, eventuala excizie chirurgicală limitată sau cea endoscopică. Antrectomia ar fi indicată numai în cazul studiilor controlate.

Bibliografie

1. Pallazo L. Tumeurs benignes de l'estomac 1997; 47: 868-872.

2. Brundler R, Gebbers JO, Criblez D. Das magenkarzinoid – Pathogenese und Therapie. Sch Med Worhr 1999; 129: 945-950.

3. Drăghici A. Tumorile gastrice benigne. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed. Tehnică 1996: vol. I. 359-362.

4. Rigas B, Spiro HM. Clinical Gastroenterology. Companion Handbook. Fourth Ed. McGraw – Hill Inc 1995: 98-100.

5. Caletti G, Furasoli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography in large gastric flods. Endoscopy 1998; 30: 72-75.

6. Dean PG, Davis PM, Nascimenid AG, Farley DR. Hyperplastic gastric polyp causing progresive gastric outlet obstruction. Mayo Clinic Proc 1998; 73: 964-967.

7. Lovera M, Pirrotta AA, Donida GL et al. Gastric leiomioblastoma, its preoperative diagnosis by echo-guide needle aspiration. A raport of 2 clinical cases. Minerva Chirurgica 1997; 52: 1513-1518.

8. Cataland MF. Endoscopic ultrasonography for esofageal and gastric mass lesions. Gastroenterologist 1997; 5: 3-9.

9. Cheng HL, Lee WJ, Lai Ir et al. Laparoscopic wedge resection of benign gastric tumor. Hepatogastroenterol 1999; 46: 2100-2104.

10. Buyske J, McDonald M, Fernandel C et al. Minimally invasive management of low-grade and benign gastric tumors. Surgi Endosc 1997; 11: 1084-1087.

11. Simeth C, Dallach C, Gurioano G, Balani A. Leiomioblastoma gastrico. Annali Italiani de Chirurgia 1999; 70: 57-60.

12. Cattan D. Tumeurs carcinoides gastriques. Rev. 1997; 47: 863-867.

13. Cugat E, Hoyuela C, Rodriguez-Santiago SM, Marco C. Laparoscopic ultrasound guidance for laparoscopic resection of benign gastric tumors. J. of Laparoendoscopic Advanced Surgical Techniques Part A 1999; 9: 63-67.

14. Barrat C, Champault G, Pateron D et al. Resection laparoscopique de tumeurs conjouctives de l'estomac 2 cas. J Chirurgi 1997; 134: 442-443.

PATOLOGIA STOMACULUI OPERAT

Florea Voinea, Luana Caraman, Alina Sburlan

Cadru nosologic

În accepțiune modernă „stomacul operat" reprezintă totalitatea consecințelor digestive și generale secundare intervențiilor chirurgicale care se practică pentru ulcerul gastric și duodenal, pentru cancerul gastric, pentru cancerul de cap de pancreas invadant în duoden și pentru tumorile benigne gastrice.

Primele rezecții gastrice la om au fost făcute de Jules Pean în 1879 și de Theodor Billroth în 1881. În cei aproximativ 120 de ani care au trecut, tehnicile operatorii s-au îmbunătățit și s-au diversificat, în funcție de concepțiile etiopatogenice ale momentului și de condițiile tehnice tot mai avansate. Firul călăuzitor al acestor tehnici, consacrate în marea lor majoritate ulcerului, a fost combaterea hiperaciditații. Acest deziderat a fost îndeplinit prin rezecții mutilante ale zonelor secretorii și prin vagotomie. În acest fel, operațiile au devenit mai puțin traumatizante, iar prin introducerea chirurgiei laparoscopice s-a redus foarte mult suferința postoperatorie. Indicațiile chirurgicale în tratamentul ulcerului gastric și duodenal s-au redus drastic în ultimii ani datorită, pe de o parte, constatării unei frecvențe mari a cancerului de bont gastric și, pe de altă parte, eficienței noilor mijloace de tratament, care au redus rata recurențelor de la 60-85% la 5-10%. Se poate spune, pe bună dreptate, că perspectiva intervenției chirurgicale este un eșec al tratamentului medicamentos. A crescut în schimb numărul intervențiilor radicale pentru cancerul gastric, de la 40% dintre cazuri în urmă cu 30 ani la 85% dintre cazuri în prezent. În același interval de timp, supraviețuirea la 5 ani a crescut de la 37% la 79% (1).

Stomacul operat cuprinde un grup de entități patologice, fiecare cu caracteristici fiziopatologice unice, cu semne clinice și simptome distincte, care influențează calitatea vieții bolnavilor.

Aproximativ 25% dintre pacienții operați pentru ulcer prezintă una sau mai multe suferințe postoperatorii. După gastrectomie, un bolnav din doi semnalează simptome postoperatorii și un bolnav din zece necesită îngrijiri medicale (2). Marea majoritate a simptomelor este legată de mese, în raport cu trecerea accelerată a alimentelor în intestin, și este în principal reprezentată de dureri sau disconfort epigastric, diaree și manifestări vasomotorii. În cazurile grave se adaugă absența apetitului, sațietatea precoce și scăderea în greutate.

Fiziopatologia stomacului operat

Stomacul îndeplinește două funcții principale: funcția de secreție clorhidropeptică și funcția mecanică de rezervor și de evacuare progresivă a conținutului gastric, care să faciliteze digestia și absorbția intraluminală.

Chirurgia gastrică, indiferent de tipul intervenției, determină: reducerea secreției gastrice și tulburări de motilitate gastrică.

Reducerea secreției gastrice

Reducerea secreției gastrice constă în scăderea cantitativă a acidului clorhidric, a pepsinei, a factorului intrinsec și a lipazei gastrice. Carența pepsinei și a lipazei este compensată în segmentele subiacente prin secrețiile pancreatice și intestinale și nu afectează digestia.

Aclorhidria favorizează colonizarea stomacului cu bacterii ce produc substanțe implicate în carcinogeneză și crește susceptibilitatea la infecțiile cu poartă de intrare digestivă (holeră și infecțiile cu *Salmonella*) (1). Pe termen lung, produce malabsorbția fierului și a calciului.

Prin comparație cu alte situații ce se însoțesc de aclorhidrie (anemia Biermer, utilizare de inhibitori de pompă de protoni), în care pacienții sunt asimptomatici, se consideră că simptomele postgastrectomie sunt consecința tulburărilor de motilitate și nu a reducerii secreției clorhidropeptice (3).

Carența factorului intrinsec survine numai în gastrectomiile totale sau în rezecțiile gastrice parțiale însoțite de gastrita bontului. În celelalte situații, stomacul restant produce cantități suficiente de factor intrinsec pentru a nu determina malabsorbția vitaminei B_{12}.

Tulburările de motilitate gastrică

Aceste tulburări au ca mecanism pierderea funcțiilor de rezervor, de măcinare, de mărunțire și de evacuare progresivă și regulată a alimentelor. Pierderea funcției de rezervor, pe care o exercită porțiunea proximală a stomacului, se datorează întreruperii reflexelor vagale de relaxare receptivă și de relaxare adaptivă și are ca efect pasajul rapid al alimentelor lichide. Pierderea funcției de măcinare, de mărunțire și de „pompare" a alimentelor în boluri mici, exercitată de stomacul distal, se datorează rezecției acestei porțiuni, întreruperii controlului vagal și endocrin (colecistokinină și secretină) și are ca efect pasajul alimentelor solide în fragmente mari, hiperosmolare, dificil de atacat de enzimele intestinale.

Tulburările motorii care apar în stomacul operat sunt:

- accelerarea pasajului conținutului gastric în intestin, care produce dureri, prin distensie brutală, și sindrom Dumping, prin gradient osmotic și hiperinsulinism;
- staza în montaj, care produce distensie, dureri, vărsături și contribuie la refluxul duodenogastroesofagian;
- refluxul duodenogastric, care produce gastrita chimică alcalină și refluxul duodenogastroesofagian, care produce esofagita de reflux.

Toate tipurile de intervenții chirurgicale, cu excepția vagotomiei supraselective, perturbă aceste funcții.

Gastrectomiile distale determină accelerarea evacuării gastrice a lichidelor și a solidelor sub formă de particule mari, care invadează rapid și masiv intestinul.

Vagotomiile supraselective au consecințe reduse asupra motilității gastrice, deoarece conservă integritatea pompei antropilorice. Este accelerată numai evacuarea lichidelor, prin suprimarea reflexului vagal de relaxare a fornixului (în mod normal, prin reflexe vagale, acumularea lichidelor reduce tonusul gastric).

Vagotomiile tronculare și selective însoțite de o tehnică de drenaj determină atât accelerarea evacuării lichidelor, cât și perturbarea evacuării solidelor. Evacuarea solidelor se face în două faze: una rapidă, consecința vagotomiei, și alta lentă, explicată prin creșterea rezistenței intestinale.

Deci calitatea vieții la pacienții cu intervenții chirurgicale pe stomac depinde de tipul intervenției chirurgicale (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14).

Efectuarea prin laparoscopie a vagotomiilor supraselective, a seromiotomiilor anterioare cu vagotomie tronculară reduce durata spitalizării, fără a crește frecvența complicațiilor (17,18,19,20,21).

Extinderea rezecțiilor ganglionare, în cazul intervenției pentru cancer, nu influențează simptomele și calitatea vieții (22,23).

Clasificarea suferințelor stomacului operat

Complicațiile postoperatorii ale stomacului operat sunt: precoce și tardive.

Complicațiile postoperatorii precoce survin în primele patru săptămâni de la intervenția chirurgicală. Ele se datorează deficiențelor de tehnică chirurgicală și sunt reprezentate de:

- hemoragia postoperatorie;
- dilacerarea zonei de sutură la nivelul anastomozei;
- suferința țesuturilor și organelor adiacente;
- întârzierea evacuării gastrice (insuficiența evacuatorie) și obstrucția gastrică.

Suferințele tardive apar după patru săptămâni de la intervenția chirurgicală. Se produc prin alterarea funcțiilor fiziologice ale stomacului, duodenului și uneori ale organelor învecinate. Sunt funcționale și organice și au particularități clinice și implicații prognostice în funcție de tipul de intervenție chirurgicală. S-au propus mai multe clasificări ale complicațiilor tardive ale stomacului rezecat (tabelul 1) (1,24,25).

În prezent, se preferă clasificarea suferințelor tardive postoperatorii, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite după tehnicile operatorii noi, în 3 grupe mari (1,23) (tabelul II).

Complicațiile postoperatorii precoce

Hemoragia postoperatorie

Hemoragia postoperatorie precoce poate apărea chiar din primele ore după intervenție și este anunțată de scăderea tensiunii arteriale, de creșterea frecvenței pulsului și de scăderea hematocritului. Poate fi determinată de cauze extragastrice sau intraluminale.

Diferențierea dintre cele două variante etiologice se face după caracterul aspiratului gastric. În hemoragiile intragastrice aspiratul gastric este sangvinolent.

Hemoragia postoperatorie precoce de cauză extragastrică apare cel mai des prin ruptura splinei, prin lezarea vaselor din hilul splenic sau a ramurilor arterei gastrice stângi. De cele mai multe ori este secundară tehnicilor de vagotomie. Absența sângelui în aspiratul gastric este sugestivă pentru etiologia extragastrică.

Hemoragiile postoperatorii precoce de cauză intraluminală sunt determinate de:

- deficiența hemostazei chirurgicale sau de neidentificarea situsului inițial al sângerării;
- gastrita hemoragică extensivă;
- sângerare cu origine la nivelul suturilor sau la locul inserției tubului de gastrostomă.

Pentru identificarea etiologiei sângerărilor sunt necesare endoscopia și/sau angiografia. Ulcerele și angioamele de dimensiuni foarte mici pot rămâne neidentificate și prin aceste metode.

Tratamentul hemoragiilor de cauză intraluminală cuprinde măsuri conservative (aspirație gastrică, spălare și aspirație continuă, terapie de substituție, administrarea de antisecretorii gastrice și de hemostatice) și/sau măsuri chirurgicale. Reintervenția chirurgicală este necesară în hemoragiile severe sau în cele care nu au răspuns la terapia conservativă și constă în deschiderea și explorarea stomacului restant și în efectuarea hemostazei. În cazul hemoragiilor severe de etiologie neidentificată (hemoragia „în pânză" prin ulcerații multiple de dimensiuni foarte mici sau anevrisme cirsoide) este indicată gastrectomia subtotală 2/3 – așa-numita gastrectomie oarbă, practicată în speranța salvării pacientului. O șansă pentru acești bolnavi o oferă terapia endoscopică cu Plasma Argon, care poate realiza hemostaza.

În hemoragiile de cauză extragastrică este indicată de la început reintervenția chirurgicală.

Dilacerarea zonelor de sutură

Cea mai frecventă (1%) este dilacerarea liniei de sutură la nivelul bontului duodenal, întâlnită în rezecțiile gastrice cu anastomoză tip Billroth II.

Acestă complicație poate aparea oricând postoperator, dar cel mai frecvent este consemnată în primele șapte zile.

Se manifestă clinic prin debut acut cu dureri intense în epigastru și în hipocondrul drept, cu apărare musculară și drenaj spontan al conținutului duodenal pe tubul de dren montat în prealabil. Dilacerarea zonei de sutură este supusă riscului apariției supurațiilor, în stadiul precoce, și a fistulelor, în stadiul tardiv.

Tratamentul constă în reintervenția chirurgicală de urgență. Se practică înfundarea liniei de sutură dilacerate în oment și, după caz, rezolvarea fistulelor. În caz contrar, rata mortalității poate ajunge la aproximativ 50% dintre cazuri (27).

Tabelul I

Clasificarea fiziopatologică a suferințelor stomacului operat

I. Ulcerul peptic postoperator
II. Tulburări fiziopatologice – secundare tehnicii operatorii:
1. sindromul postprandial precoce (sindrom Dumping precoce);
2. sindromul Dumping tardiv;
3. diareea.
III. Tulburări de tip mecanic – consecutive actului operator:
1. gastrita de reflux;
2. refluxul gastroesofagian;
3. hernia gastrică transhiatală;
4. sindromul de ansă aferentă;
5. cancerul primitiv de bont gastric.
IV. Tulburări metabolice de tip carențial:
1. denutriția;
2. steatoreea;
3. anemiile de origine carențială;
4. osteopatia postgastrectomie.

Tabelul II

Clasificarea suferințelor stomacului operat în funcție de frecvență

Sechele de interes istoric (neobișnuite astăzi):
1. Sindromul de ansă aferentă;
2. Diareea severă;
3. Tulburări metabolice carențiale (sindroame de malabsorbție);
Sechele rare (sub 5%) secundare procedeelor chirurgicale actuale:
1. Erori de tehnică: stoma gastroduodenală mică cu semne și simptome de obstrucție parțială gastrică;
2. Diareea postvagotomie;
3. Sindromul stomacului mic – cu malnutriție consecutivă.
Sechele frecvente (peste 5%):
1. Ulcerul peptic postoperator;
2. Manifestări dispeptice (senzație de plenitudine postprandială, inapetență, greață);
3. Sindromul Dumping (SD);
4. Gastrita alcalină de reflux;
5. Tulburări de motilitate;
6. Cancerul bontului gastric.

Pentru a evita această complicație gravă sunt necesare următoarele măsuri de profilaxie chirurgicală:

- în cazul prezenței fenomenelor inflamatorii severe la nivelul duodenului (care ar prejudicia funcționalitatea stomei gastroduodenale), se recomandă practicarea vagotomiei cu gastroenterostomie;
- efectuarea, ca timp operator, a unei fistule duodenale controlate prin duodenostomie pe cateter (28);
- alternativ, poate fi plasat un tub de dren în apropierea stomei gastroduodenale astfel încât, în cazul unei dilacerări a liniei de sutură, lichidul duodenal să aibă o cale de drenaj (29).

Suferința țesuturilor și organelor învecinate

Rezecțiile gastrice pentru tratamentul ulcerului duodenal pot fi urmate de dezvoltarea unei pancreatite acute (1%), de ruptura diafragmului și a esofagului.

Pancreatita acută

Mecanismele patogenice implicate în pancreatita postoperatorie sunt (27):

- lezarea mecanică a pancreasului (mobilizarea brutală a cadrului duodenal, excizia unui ulcer penetrant profund în pancreas);
- agresiunile ischemice;
- staza duodenală;
- spasmul orificiilor canaliculare.

Pancreatita postoperatorie îmbracă, de obicei, o formă clinică moderată cu evoluție benignă, favorabilă sub tratament conservator. Acesta constă în: repaus alimentar, aspirație gastrică, reechilibrare hidroelectrolitică, medicație analgetică, antispastică, antisecretorie gastrică și antienzimatică (Trasylol).

Ruptura diafragmului sau perforația esofagului

Se pot produce în cursul tehnicilor de vagotomie. Diagnosticul se pune prin examen radiologic esogastroduodenal cu substanță de contrast (gastrografin) și prin ecografie. Odată descoperite, impun intervenția chirurgicală de urgență.

Întârzierea evacuării gastrice și obstrucția gastrică

Sunt descrise în primele 8-10 zile după intervențiile chirurgicale în care se practică gastroduodenostoma sau gastrojejunostoma.

Insuficiența evacuatorie gastrică se întâlnește la aproximativ 20% dintre bolnavii operați pentru ulcer (29).

Un studiu efectuat la Massachusetts General Hospital (27) a arătat că aceste complicații apar la 4,7% dintre pacienți după rezecție gastrică, iar adăugarea la actul operator a vagotomiei tronculare crește incidența lor la 8,6% dintre pacienți.

În etiologia insuficienței evacuatorii gastrice sunt implicate cauze mecanice și funcționale.

Cauzele mecanice cele mai frecvente sunt reprezentate de:

- edemul anastomozei;
- plicaturarea anormală a duodenului prin aderența liniei de sutură la peretele abdominal anterior sau la suprafața ficatului;
- angularea sau plicaturarea anselor aferentă și/sau eferentă (care conduce la obstrucția gastrojejunostomei).

Clinic, pacienții cu obstrucție mecanică (stenoză) acuză grețuri, vărsături alimentare și dureri abdominale postprandiale.

Insuficiența evacuatorie gastrică de cauză funcțională este indusă prin denervarea vagală (mai frecventă în vagotomia gastrică proximală – supraselectivă) care are ca rezultat evacuarea accelerată a lichidelor (secundară pierderii funcției de rezervor a stomacului) și retenția alimentelor solide (prin scăderea eficienței pompei antro-pilorice).

La toți pacienții cu simptomatologie de insuficiență evacuatorie trebuie să se efectueze endoscopia digestivă superioară, care are ca obiective, pe de o parte, confirmarea integrității anastomozei și, pe de altă parte, ameliorarea simptomatologiei, care se obține prin pătrunderea, cu blândețe, a endoscopului în ansa eferentă.

Tratamentul insuficienței evacuatorii gastrice precoce cuprinde, în principal, măsuri igieno-dietetice: alimentație fracționată și restricția de lichide. În cazul apariției tardive sau al persistenței acestei complicații este necesară alimentația enterală pe sondă. La măsurile igieno-dietetice se adaugă tratamentul medicamentos cu prokinetice (Metoclopramid, Cisapride, Eritromicină) (30).

În lipsa unui răspuns favorabil după 2 săptămâni de terapie conservatoare, este recomandată reintervenția chirurgicală.

Rata mortalității este de 0,5% când survine după vagotomia supraselectivă și de 1% când survine după rezecția gastrică (31).

Complicațiile postoperatorii tardive

Tulburări funcționale

Sindromul Dumping (SD) precoce

Sindromul *Dumping* a fost descris pentru prima dată în 1922, de către Mix. Se definește ca un complex de simptome de tip digestiv și extradigestiv ce apar postprandial, ca rezultat al golirii rapide a stomacului și al unui tranzit intestinal accelerat.

Frecvența este greu de estimat. Între 25-50% dintre pacienții gastrectomizați prezintă simptome ce sugerează SD (32, 33). Se întâlnește după rezecții largi cu anastomoză tip Pean-Billroth II (62%) sau cu anastomoză tip Pean-Billroth I (34%), după vagotomii tronculare sau selective (10-30%) și după vagotomii supraselective (0,9-5%) (24,34,35,36).

Simptomele sunt invalidante doar în 1-2% dintre cazuri. (2)

Fiziopatologie

Factorul etiologic constant îl reprezintă lipsa pilorului, fie prin rezecție, fie prin piloroplastie. Rezultatul constă în trecerea rapidă în jejun a unei cantități mari de alimente insuficient mărunțite, care produc distensia jejunală și o hiperosmolaritate intrajejunală ce atrage, printr-un mecanism osmotic, apă și electroliți din sectorul vascular în lumenul digestiv. Se produc secundar hipovolemie și hemoconcentrație sistemică.

Concomitent, are loc o secreție excesivă de peptide, ca: serotonina, bradichinina, GIP, VIP și neurotensina, care intervin în vasodilatația periferică, în apariția flush-ului facial și a unei diarei hidroelectrolitice prin inhibarea absorbției intestinale de apă și sodiu (2).

Evacuarea gastrică precipitată produce distensia viscerelor și tracțiunea mezourilor, ceea ce explică unele simptome abdominale și determină excitarea chimio- și tensoreceptorilor jejunali care produc un potențial masiv de descărcare pe releele simpatice ale intestinului.

Participarea sistemului nervos este indispensabilă. S-a demonstrat posibilitatea condiționării unor animale în obținerea SD. Borgstrom a reprodus în clinică simptome asemănătoare SD, prin administrarea unor doze de apomorfină. Fenomenul se explică prin stimularea de către apomorfină a centrului vomei și a nucleilor grupați acestuia în planșeul ventriculului IV. Punerea într-o stare de hiperexcitabilitate a tuturor acestor centri, sub acțiunea unui stimul digestiv, poate explica complexitatea fenomenelor clinice din SD.

Factori favorizanți

Apariția SD este favorizată de reducerea importantă a volumului gastric, asociat cu o gură de anastomoză largă, care permite trecerea rapidă a alimentelor în jejun (22, 27).

SD apare mai frecvent la femei, după o operație pentru ulcer, decât după o intervenție pentru cancer gastric, este mai frecvent după ulcerul duodenal decât după ulcerul gastric și la pacienții cu labilitate psihică.

Diagnostic

SD apare cu o incidență mai mare în primele luni după operație și se manifestă cu simptome digestive și generale ce debutează postprandial precoce (< 30 minute). Sunt agravate de ingestia de lichide în cantitate mare sau hipertone.

Diagnosticul necesită relații anamnestice, inventarierea corectă a simptomelor și explorări paraclinice.

Simptomele generale constau în apariția rapidă a unei astenii marcate, cu fatigabilitate crescută, ce obligă pacientul la clinostatism, tahicardie, palpitații, transpirații profuze, valuri congestive ale feței, vertij, somnolență, uneori lipotimii. Criza apare rapid după masă, uneori în timpul mesei, durează 20-60 de minute și se ameliorează în decubit.

Sfârșitul crizei poate fi marcat printr-o poliurie sau printr-un debaclu diareic.

Simptomele digestive urmează celor sistemice și constau în apariția unui disconfort abdominal de intensitate variabilă, senzație de plenitudine postprandială precoce, grețuri, vărsături, diaree imperioasă.

Crizele pot apărea după orice masă, având intensitate variabilă, sau apărea neregulat mai ales după excese alimentare.

Dacă simptomele sunt invalidante pacientul prezintă scădere în greutate prin evitarea alimentației.

Explorări diagnostice

Radiografia gastrointestinală pune în evidență: evacuarea precipitată a bontului gastric ce se golește în 10-15 minute (normal golirea se face în 2 ore), aspectul de jejunită cu valvule conivente vizibile, dând imaginea în „frunză de ferigă", circuitul rapid al pastei baritate care se găsește în ileon în 60 de minute, refluxul în ansa aferentă cu sau fără stază.

Timpul de golire a stomacului se determină și prin metode izotopice, prin administrarea unui prânz standard marcat cu ^{99}Tc sau ^{113}Ir. Timpul de înjumătățire al radioizotopului este de 10-15 minute în stomacul rezecat, față de 40-70 minute la normal.

Testul de provocare a SD se realizează prin administrarea de glucoză hipertonă urmată de monitorizarea TA, pulsului, hematocritului, glicemiei și a simptomelor.

Examenul endoscopic poate descoperi unele consecințe, ca esofagita sau gastrita de reflux, un ulcer anastomotic sau jejunite pe ansa eferentă, stomite (edem, hiperemie, hipertrofia pliurilor mucoasei stomale) etc.

Diagnosticul pozitiv al SD este în majoritatea cazurilor clinic.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu:

- sindromul de ansă aferentă, care se manifestă prin dureri colicative ce cresc progresiv în intensitate, vărsături bilioase, scaune moi bilioase, absența fenomenelor generale;

diagnosticul este confirmat radiologic și endoscopic;
- sindromul de stomac mic, care se caracterizează prin distensie epigastrică, vărsături, tranzit accelerat, absența fenomenelor generale;
- gastrita de reflux sau alcalină, care determină vărsături bilioase, postprandiale sau în timpul alimentației și dureri abdominale; diagnosticul se confirmă endoscopic (eritem, friabilitate, sângerare) și anatomopatologic;
- ulcerul recurent, care determină dureri și vărsături. Durerile persistă și în perioada interdigestivă și sunt ameliorate prin alimentație. Endoscopia permite diagnosticul diferențial.

Sindromul Dumping (SD) tardiv sau sindromul postprandial tardiv

SD tardiv se manifestă prin apariția postprandială tardivă a unei hipoglicemii.

Factorul etiologic îl reprezintă absența frânei pilorice consecutivă rezecției sau piloroplastiei.

Se consideră că SD precoce apare de trei ori mai frecvent decât cel tardiv. Asocierea celor două sindroame este foarte rară. Survine cu aceeași frecvență după gastrectomiile parțiale sau după vagotomiile cu drenaj. Complică excepțional vagotomiile supraselective.

Fiziopatologie

Prânzul bogat în glucide determină, prin pierderea funcției pilorului, pătrunderea rapidă a hidrocarbonaților în jejun și absorbția rapidă a acestora la nivelul jejunului. Se produce o hiperglicemie precoce. Această hiperglicemie determină o secreție reacțională excesivă de insulină, care depășește necesitățile de metabolizare glucidică. Efectul este o hipoglicemie care survine tardiv, la 2-3 ore postprandial, cu afectarea celulei nervoase, cea mai sensibilă la lipsa glucozei. În timp, prin suprasolicitarea pancreasului, se produce epuizarea funcțională, cu apariția unui diabet secundar.

Hiperglicemia nu este singurul factor declanșator al hiperinsulinismului. Hipersecreția de insulină este determinată și de secreția anormală a unor hormoni de origine intestinală, ca: GIP, enteroglucagon.

Manifestări clinice

Apar la 2-3 ore după o alimentație bogată în hidrocarbonate și constau în: astenie, ameteli, tremurături, transpirații, fatigabilitate, bufeuri de căldură, palpitații, vertij. Simptomele sunt agravate în ortostatism și sunt ameliorate după ingestia de glucoză.

În timpul crizei apare poliuria, ca expresie a glicozuriei inițiale.

Explorări diagnostice

Examenul radiologic arată o evacuare gastrică rapidă.

Dozarea glicemiei la intervale fixe și a glicozuriei permit evidențierea fazei hiperglicemice și a hipoglicemiei.

Dozarea insulinei prin imunofluorescență arată creșterea bruscă la o oră postprandial și menținerea timp de 3-4 ore la un nivel ridicat.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de hipoglicemie: hipoglicemii organice, funcționale (reacționale) și iatrogene.

Tratament

Tratamentul constă în recomandarea unor măsuri igieno-dietetice: regim alimentar bogat în proteine și lipide și sărac în hidrocarbonate; mese reduse cantitativ, fracționate; interzicerea consumului de lichide în timpul meselor; creșterea consumului de carbohidrați în SD tardiv (32,33); evitarea decubitusului postprandial precoce.

În formele ce nu răspund la măsurile dietetice se recomandă utilizarea somatostatinei. Somatostatinul, prin efectele sale inhibitorii asupra evacuării gastrice, a motricității intestinale, a secreției de apă și de electroliți și a secreției de insulină, este indicat în tratamentul SD. Administrarea analogilor de Somatostatină, Octreotide în doză de 50-100 micrograme, de 2-3 ori/zi cu 30 minute înainte de mese, are efecte benefice pe termen scurt, cu ameliorarea aproape totală a simptomelor (37,38). Efectele par benefice și pe termen lung, dar rezultatele nu sunt bine documentate (2).

Formele invalidante care nu răspund la tratamentul medicamentos necesită reintervenție chirurgicală, care are ca scop întârzierea ajungerii alimentelor în jejun și se realizează prin următoarele tehnici (39):
- transformarea operației Billroth II în Billroth I;
- transpoziției ansei eferente (sau aferente) la duoden (operația Henley, Soupault-Boucaille);
- interpoziția unei anse jejunale între bontul gastric și duoden, fie antiperistaltic, fie izoperistaltic, asociată eventual cu vagotomii;
- diminuarea calibrului gurii de anastomoză până la 2-2,5 cm;
- mărirea rezervorului gastric prin diverse metode de creștere a capacității bontului gastric (cu ajutorul jejunului).

Tratamentul complicațiilor

Tratamentul complicațiilor se face în funcție de caz:
- administrare de vitamină B_{12}, în cazurile de anemie macrocitară care survine după gastrectomie la 1-2 ani;
- administrare de săruri de fier, în anemia hipocromă întâlnită mai ales la femei, după gastrectomie pentru ulcerul gastric;
- corectarea deficitului ponderal postoperator ce apare în gastrectomiile largi.

Sindromul de ansă aferentă (SAA)

SAA se caracterizează prin distensia anormală a ansei aferente, ce se produce la pacienții cu rezecție gastrică și anastomoză gastrojejunală.

Frecvența este estimată între 2-5% (25). Noțiunea de SAA a fost descrisă pentru prima dată în 1950 de către G. Roux, B. Pedoussaut și G. Marshal.

În perioada postoperatorie precoce, SAA apare la 25% dintre pacienții rezecați cu anastomoză gastroenterală. Incidența SAA se reduce progresiv de-a lungul primilor 1-1,5 ani.

Nu s-au semnalat variații de frecvență a SAA în funcție de sex, vârstă sau afecțiunea pentru care s-a practicat intervenția (25).

Etiopatogeneză

În etiopatogenia SAA sunt incriminați factori organici și factori funcționali.

Factorii organici se datorează, în principal, defectelor de tehnică chirurgicală și includ:
- orizontalizarea gurii de anastomoză ce determină pătrunderea conținutului gastric în ambele anse, iar peristaltica bontului stomal se opune golirii retrograde a ansei aferente;
- defecțiuni ale montajului anastomotic (ansa aferentă prea lungă, volvulabilă, montaj antiperistaltic al AA, răsucirea AA, anastomoza AA în unghi ascuțit sau hernierea perianastomotică) ce produc dificultăți de evacuare a ansei aferente cu acumularea masivă a secrețiilor bilio-pancreatice în ansă.

La acești factori organici se adaugă și factorii funcționali reprezentați prin dischinezii duodenale și jejunale de cauze locale (inflamații) sau generale (distonii neurovegetative) sau prin atonia ansei aferente consecutivă secționării filetelor vagale.

Fiziopatologie

În prima fază, alimentele și secrețiile bilio-pancreatice se acumulează lent în ansa aferentă, fie prin reflux gastroenteral, fie prin defect de evacuare a ansei aferente.

Pătrunderea alimentelor în ansa aferentă declanșează secreția de pancreazimin-colecistokinină ce stimulează reflex secreția bilio-pancreatică, cu acumularea rapidă a secrețiilor în ansa aferentă. Se produce dilatarea ansei aferente și creșterea presiunii endocavitare. Timpul duodenal se încheie când presiunea endocavitară depășește rezistența obstacolului parțial de la nivelul gurii de anastomoză și începe timpul gastric, în care ansa aferentă își golește brutal conținutul în bontul gastric, printr-o contracție violentă. Secundar, se produc vărsături abundente, explozive, bilioase. Simptomele sunt favorizate de prânzurile bogate în lipide și proteine ce stimulează în exces secreția bilio-pancreatică.

În timp, se produce dilatația prin atonia ansei, cu proliferarea de germeni bacterieni ce determină tulburări în absorbția proteinelor, lipidelor și a vitaminei B_{12}.

Morfopatologie

Macroscopic, se poate constata poziția incorectă a gurii de anastomoză; bontul gastric poate avea mucoasă hipertrofiată prin gastrită de reflux; ansa aferentă poate fi prea lungă sau cudată.

Microscopic, ansa aferentă prezintă mucoasă atrofică, edem în submucoasă și hipertrofie musculară.

Manifestări clinice

Debutul SAA poate fi precoce postoperator sau tardiv. Formele precoce se pot ameliora spontan în timp.

Pacienții acuză postprandial precoce, în 20-60 minute, senzație de plenitudine și distensie epigastrică, dureri a căror intensitate crește treptat, localizate în epigastru și hipocondrul drept. Durerile pot avea caracter colicativ, ceea ce creează confuzii de diagnostic cu o colică biliară. Simptomele se intensifică progresiv, se însoțesc de transpirații, paloare, anxietate.

După 1-2 ore apar vărsături explozive, abundente, cu un conținut crescut de bilă. Se poate asocia o diaree de tip bilios. Durerile se ameliorează brusc după vărsătură. În formele severe și prelungite apar denutriție, anemie de tip microcitar și anemie prin deficit de vitamina B_{12}.

Explorări diagnostice

Examenul radiologic poate evidenția o ansă aferentă destinsă, cu traiect tortuos, cu peristaltică redusă, cu pliuri șterse prin edem, persistența opacifierii ansei aferente sau evacuarea rapidă a substanței baritate.

Gastroscopia permite vizualizarea gurii de anastomoză și a afecțiunilor concomitente.

Recoltarea de lichid din ansa aferentă poate evidenția microbismul local.

Colangiografia i.v. nu aduce date concludente, dar permite diagnosticul diferențial cu o suferință biliară.

Examenul hematologic poate indica anemie microcitară sau megaloblastică.

Diagnostic diferențial

Se face prin explorări radiologice, ecografice, endoscopice și anatomopatologice, cu gastrita alcalină de reflux, cu o suferință biliară, cu o

pancreatită acută, cu sindroamele carențiale post-gastrectomie.

Tratament

Profilactic, este necesară o tehnică operatorie corectă, se prefera anastomozele gastroduodenale și se evită montajele precolice.

Tratamentul medicamentos este indicat în formele ușoare și constă în măsuri igieno-dietetice: evitarea grăsimilor, tratament medicamentos cu prokinetice, antispastice, sedative, antibiotice per oral pentru combaterea stazei septice din AA. Se indică și corectarea sindromului anemic, prin administrare de fier injectabil și vitamină B_{12}.

Tratamentul chirurgical este indicat când tratamentul medical eșuează, în formele severe, când se asociază o cauză organică sau când se asociază o altă suferință digestivă.

Reintervenția se poate face prin realizarea unei anastomoze de tip Braun cu scurtcircuitarea ansei aferente, plastia gurii eferente, visceroliză, suspendarea AA pe mica curbură, sau intervenții ce au ca obiectiv desființarea montajului anastomotic.

În toate cazuriile de intervenții se asociază vagotomia.

Sindromul de ansă oarbă (SAO)

SAO presupune prezența anatomică a unei anse excluse din circuitul digestiv, cu stază și proliferare microbiană la acest nivel (25). SAO se poate suprapune oricărei SAA, dar SAA nu implică obligatoriu și manifestările SAO (40,41).

S-a constatat că SAO apare și după intervențiile Billroth I sau după vagotomii cu piloroplastie. Aceasta presupune că existența ansei excluse nu este obligatorie, SAO se explică, în acest caz, prin prezența stazei jejunale și duodenale. În condițiile aclorhidriei postchirurgicale și ale stazei ce rezultă prin tulburările de motilitate, se dezvoltă o floră bacteriană asemănătoare florei din colon. Flora patologică determină leziuni ale mucoasei jejunale și, secundar, tulburări nutriționale și metabolice.

Manifestări clinice

Manifestările clinice apar tardiv după rezecția gastrică, în special după intervențiile Billroth II. Pacienții acuză balonări, dureri epigastrice, uneori diaree. Cu timpul, pacientul prezintă anemie hipocromă, anemie megaloblastică, tetanie, osteomalacie, deficit vizual nocturn prin deficit de vitamina A și semne de hipovitaminoză K.

Diagnosticul SAO este clinic și confirmat prin examene paraclinice:

- examenul anatomopatologic din mucoasa ansei oarbe;
- culturi din secreția gastroduodenojejunală;
- aprecierea tulburărilor metabolice.

Tratament

Tratamentul medicamentos constă în administrarea alternativă de antibiotice cu spectru larg.

Tratamentul chirurgical se face cu scopul suprimării ansei aferente cu stază, al transformării piloroplastiei în antrectomie, transformării unei anastomoze gastroduodenale în duodeno-jejuno-anastomoză prin implantarea unei anse în Y.

Suferințele ansei eferente

Eferentita (jejunita) definește o suferință cu caracter inflamator a intestinului subțire.

Etiopatogeneză

Eferentita postgastrectomie este consecința hiperalcalinizării conținutului intestinal, ceea ce determină proliferarea florei microbiene și exacerbarea fenomenelor de fermentație și putrefacție. În consecință, se produc tulburări de tranzit cu stază și modificări inflamatorii secundare ce antrenează tulburări de absorbție.

Manifestări clinice

Simptomele sunt reprezentate de: durere postprandială localizată în epigastru și paraombilical stâng, balonări și diaree, grețuri, vărsături, anorexie.

Prin tulburările de absorbție apar: hipovitaminoze, hipoproteinemii, fenomene alergice și modificări de glicoreglare.

Radiologic, se evidențiază modificări de tranzit, de calibru al anselor și de relief al mucoasei.

Tratament

Tratamentul este medical, cu măsuri igieno-dietetice, corectarea anaclorhidriei, administrare de antibiotice.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile severe și constă în reintegrarea duodenului în circuit.

Tulburările diskinetice

Dilatația ansei eferente se produce în absența unui obstacol organic; poate apărea la orice nivel al tractului digestiv, distal în raport cu o anastomoză interdigestivă.

Clinic, se manifestă ca un sindrom dispeptic post-operator, uneori cu vărsături. Diagnosticul se pune prin examen radiologic, ce vizualizează o ansă eferentă destinsă pe 10-12 cm, cu mișcări violente de brasaj, ce poate determina refluxul substanței baritate în bontul gastric.

Spasmul permanent al ansei eferente reprezintă o tulburare diskinetică a ansei eferente cu spasm intermitent, de durată variabilă. În timp, persistența spasmului ansei eferente poate conduce la organizarea unui obstacol structural.

Manifestările clinice constau într-un sindrom dispeptic, vărsături, grețuri.

Examenul radiologic evidențiază stenoza spastică la nivelul ansei eferente, cu stază în bontul gastric.

Tratamentul este medical. În cazurile severe, ce nu răspund la tratamentul medical, se poate reinterveni chirurgical.

Staza în montaj

Se întâlnește după rezecțiile gastrice cu anastomoză Billroth II cu o frecvență de 9% (42) și după anastomoze de tip Roux cu ansă în Y.

Fiziopatologie

Staza în montaj se explică prin anomalii de propulsie întâlnite atât la nivelul bontului gastric, cât și la nivelul ansei montate.

Staza la nivelul bontului gastric este favorizată de volumul său prea mare și de denervarea sa parasimpatică și este agravată de aportul de alimente cu vâscozitate crescută (31,32,33,43,44,45).

Staza în ansă montată este favorizată de lungimea ei. În procedeul Roux, riscul de stază crește dacă ansa are mai mult de 40 cm și dacă este secționată mai jos de 20 cm de unghiul Treitz (46).

Tulburările motorii ale ansei jejunale în perioada interdigestivă constau în: reducerea globală a motricității, reducerea activității propagate, creșterea numărului de contracții simultane. În perioada postdigestivă apar tulburări în propagare. În ansa normală, 50% dintre contracții se propagă pe o distanță mai mare de 2 cm; la pacienții cu gastro-jejunostomie, în 75% dintre cazuri, propagarea se face pe o distanță mai mică de 2 cm (44, 47).

Tablou clinic

Manifestările clinice survin imediat sau tardiv după intervenția chirurgicală. Imediat după masă sau chiar în timpul mesei, pacienții acuză epigastralgii, impresia mai mult sau mai puțin brutală de plenitudine epigastrică, grețuri și vărsături (20).

Evoluție. Complicații

Studii endoscopice largi comunicate recent au evidențiat constituirea la acești bolnavi a bezoarilor, care complică și agravează staza. Frecvența lor a fost de 0,4% la endoscopiile efectuate fără indicații țintite și de 20-25% la endoscopiile efectuate la pacienții operați după procedeul Roux care acuzau sațietate precoce, senzația de plenitudine gastrică, grețuri sau vărsături (48,49). Dacă simptomele cotidiene sunt majore și împiedică alimentația, bolnavii dezvoltă în timp denutriție.

Tratament

Sindromul de stază beneficiază de măsuri igieno-dietetice, de tratament medicamentos și, în cazurile grave, de tratament chirurgical.

Se recomandă mese fracționate sărace în fibre vegetale.

Tratamentul medicamentos constă în administrarea de prokinetice. Cele mai bune rezultate le dau Bethanecolul (agonist colinergic) și Cisaprid (50). Bethanecolul (Urecholine) administrat s.c. 2,5 mg a dat rezultate notabile la 30% dintre pacienți (51). Cisaprida (Prepulsidul) administrat de 4 ori pe zi câte 10 mg a ameliorat staza gastrică la 50% și staza în ansă la 30% dintre pacienții operați prin procedeul Roux. În grupul prokineticelor a fost inclusă recent, pe baza unor studii clinice, eritromicina, care dă rezultate bune și la pacienții a căror suferință nu s-a ameliorat după administrarea prokineticelor consacrate. Un astfel de studiu (52) arată că Eritromicina lactobionat administrată i.v. în doză de 200 mg reduce cu peste 30% gastropareza precoce după duodenopancreatectomie cefalică.

În cazurile grave unii autori discută totalizarea gastrectomiei – contraindicată în montajele Roux (53). În aceste situații extreme stimularea electrică a bontului gastric sau/și a intestinului poate fi o soluție elegantă de restaurare a motricității montajului, dar rezultatele practice sunt controversate (51,54).

Sindromul de stomac mic

Reducerea importantă a capacității rezervorului gastric prin rezecții subtotale se manifestă prin senzație de plenitudine gastrică dureroasă, sațietate precoce, greață și somnolență în timpul ingestiei de alimente sau imediat postprandial și poartă numele de sindrom de stomac mic. Apare cu o frecvență de 4-35%.

Tratamentul constă în măsuri dietetice: fracționarea meselor, reducerea cantitativă a acestora și excluderea alimentelor bogate în reziduuri.

Rareori este necesară refacerea chirurgicală a funcției de rezervor gastric prin tehnici complicate de interpoziționare de anse jejunale sau colice.

Diareea

Diareea se produce prin accelerarea pasajului bolusului alimentar în intestin, staza gastrică prelungită sau, în alte componente ale montajului, poluarea bacteriană gastrojejunală înaltă. Se întâlnește atât după rezecțiile gastrice cât și după vagotomie.

Un interes deosebit îl prezintă diareea postvagotomie. Incidența globală a sindromului diareic postvagotomie este de 30%. Această incidență diferă, în funcție de tipul de vagotomie. Astfel, Kronborg într-un studiu prospectiv (16,17) găsește o frecvență de 64,3% după vagotomia tronculară și o frecvență de 6-8% după vagotomia selectivă, iar în studiul lui Kennedy, incidența acestei complicații este de 28% după vagotomia tronculară cu

drenaj și de 8% după vagotomia selectivă cu drenaj (fig. 1) (17).

Leeds York (8,13) găsește o diferență semnificativă între incidența diareei la bolnavii cu gastrectomie subtotală (7%) și incidența diareei la bolnavii cu gastrectomie subtotală plus vagotomie tronculară (23%), care demonstrează implicarea sistemului nervos parasimpatic în patogenia diareei.

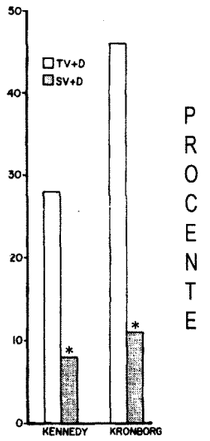


Fig. 1. Incidența diareii postvagotomie tronculară cu drenaj (TV + D) și postvagotomie selectivă cu drenaj (SV + D) – date obținute din studiile prospective efectuate de Kennedy și Kronberg.

Etiopatogeneză

Au fost propuse mai multe mecanisme patogenice pentru a explica sindromul diareic postvagotomie (4,28):

1. golirea rapidă a conținutului gastric în intestin;
2. hipersecreția intestinală de apă și electroliți și tranzitul intestinal accelerat;
3. reducerea secreției gastrice prin favorizarea colonizării bacteriene a intestinului subțire, care determină o enterită cronică;
4. malabsorbția ileală de acizi biliari care, în concentrație mare, inhibă absorbția apei la nivelul colonului.

Tablou clinic

Se descriu patru entități ale sindromului diareic:

Prima și cea mai frecvenă apare în perioada imediat postoperatorie. Bolnavii prezintă tenesme rectale urmate de emisia de scaune diareice apoase (2-8/zi). Această formă de diaree dispare, de regulă, spontan în câteva luni după operație.

A doua entitate este similară cu prima, cu excepția faptului că nu se obține rezoluția spontană a diareei. Sindromul diareic continuu poate fi invalidant și dificil de tratat.

A treia entitate are un aspect episodic, apare la interval de 1-3 luni și durează numai câteva zile. Pacienții prezintă manifestări prodromale care pot fi interpretate ca o formă ușoară de enteroviroză.

A patra entitate este intermitentă, ca și a treia, cu deosebirea că apare fără prodrom. Pacientul prezintă brusc incontinență explozivă pentru materii fecale.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diareei postvagotomie este un diagnostic de excludere a altor diarei consecutive intervențiilor chirurgicale pe stomac. De asemenea, trebuie excluse și alte enterocolopatii care se manifestă prin diaree: diareile microbiene, parazitare (mai frecvent *Giardia lamblia),* abaterile de la o alimentație rațională, deficite enzimatice intestinale, enteropatia glutenică.

Tratament

Terapia de bază în diareea postvagotomie constă în administrarea de colestiramină – rășină fixatoare de acizi biliari, care ameliorează absorbția apei la nivelul colonului prin anihilarea acțiunii acizilor biliari (55).

Diareea poate răspunde favorabil, uneori, la administrarea de fosfat de codeină (45-120 mg/zi divizat în 3-6 doze), loperamid (Imodium) sau difenoxilat (Lomotil). Uneori se poate obține o remisiune de lungă durată a sindromului diareic după o cură scurtă de ftalil sulfatiazol (28).

Numai 5-10% dintre cazuri prezintă simptomatologie severă și necesită reintervenție chirurgicală, care se practică după 1 an de zile de la operația precedentă.

Procedeul chirurgical constă în reversarea unui segment jejunal de 10 cm, situat la 1 m distanță de ligamentul lui Treitz (27,26,56).

Tratamentul diareei prin stază sau poluare bacteriană este chirurgical și constă în ameliorarea montajului. Tratamentul medicamentos constă în administrarea de prokinetice și dezinfectante intestinale.

Tulburări organice

Ulcerul recurent sau ulcerul peptic postoperator.

Epidemiologie

Ulcerul peptic postoperator este o leziune cu aceleași caractere morfopatologice ca ale ulcerului inițial, care apare la un interval de timp de la intervenția chirurgicală cu viză patogenică pentru ulcer și are altă localizare decât cea a leziunii inițiale.

A fost descris pentru prima dată de Braun, în 1899. Se mai folosesc și alte denumiri: școala engleză – ulcer anastomotic (dar apare și pe jejun sau pe bontul gastric proximal), școala franceză – ulcer recidivat (deși nu apare pe același loc ca și ulcerul inițial). Școala românească de gastroenterologie adoptă cel mai frecvent denumirea de ulcer peptic postoperator.

Ulcerul peptic postoperator nu are nimic comun cu ulcerele intenționat lăsate pe loc la operația anterioară, cu ulcerele nedepistate în cursul actului operator (ulcer dublu) sau cu ulcerele care recidivează după o operație fără viză patogenică (ulcerul recidivat după sutură sau care apare după gastroenteroanastomoză).

Frecvența ulcerului peptic postoperator după același tip de operație înregistrează variații mari în diversele studii clinice, depinzând de factori imposibil de analizat (56).

Cu toate acestea, se pot trage câteva concluzii în ceea ce privește frecvența ulcerului peptic postoperator. Astfel, rata recurenței după rezecțiile gastrice pentru ulcerul gastric de tip I (chiar și fără vagotomie) este neglijabilă, iar după rezecțiile gastrice cu vagotomie tronculară bilaterală este de cel mult 1% după 5 ani postoperator și nu este influențată de tipul de anastomoză Billroth I sau Billroth II (57,58,59,60,61). În cazul rezecțiilor gastrice fără vagotomie, rata recurenței ulcerului este mai mică la pacienții cu anastomoză Billroth II (tabelul III).

Examinările endoscopice efectuate la 5 ani după vagotomia gastrică proximală au descoperit prezența ulcerelor active la un număr de subiecți de 2 ori mai mare decât cel al pacienților simptomatici (28,26,62,63,13).

Recurența ulcerului peptic apare cel mai frecvent (95% dintre cazuri) după chirurgia ulcerului duodenal, urmată de cea a ulcerului gastric (3% dintre cazuri) și de cea mixtă (2%) (14,64,65,66, 67,68,69,70).

Din punct de vedere al sexului, ulcerul peptic postoperator apare de 4-10 ori mai frecvent la bărbați decât la femei.

Etiopatogeneză

Timp de mulți ani ulcerul peptic postoperator a fost considerat ca un semn cardinal al unei operații nereușite. În prezent, s-au ridicat semne de întrebare cu privire la această afirmație datorită studiilor care au demonstrat vindecarea ulcerelor postvagotomie gastrică proximală prin terapia cu antagoniști ai receptorilor histaminergici H_2.

Concluzia desprinsă din aceste studii este că etiopatogenia ulcerului peptic postoperator este complexă. Intervin procedeele chirurgicale necorespunzătoare, unele tulburări endocrine, infecția cronică cu *Helicobacter pylori* și consumul de medicamente ulcerogene (24,25,56).

Tabelul III

Rata recurenței bolii ulceroase după diferite intervenții chirurgicale

Operație	Autor	Frecvența	Data studiului
Ulcer duodenal			
Gastroenterostomie	(Average, estimativ)	25	1932
Gastrectomie subtotală	Visick	5	1948
Gastrectomie subtotală	Stammers, Williams	2,5	1963
Gastrectomie subtotală	Welch, Rodkey	8	1963
Billroth I	Wallensten	12	1957
Billroth II	Wallensten	4	1957
Billroth I, vagotomie	Paul Jordan	1	1985
Billroth II, vagotomie	Smithwick	< 1	1970
Billroth II, vagotomie	Herrington	0.6	1973
Roux-en-Y, vagotomie	(Estimativ)	1	1989
Piloroplastie, vagotomie	Clinica Mayo	12	1980
Piloroplastie, vagotomie	Herrington	18	1976
Drenaj, vagotomie	McGregor,	3	1978
	McVay	6	1986
Vagotomie	Woodward	39	1989
supraselectivă	Hoffmann	8	1985
	Jordan (Paul)	10	1985
	Sawyers, Herrington	4,3	1978
	Goligher	15	1978
	Goligher (posibil)	6	1985
	Muller (clinic)	14	1985
	Muller (total) *+		
Ulcer gastric			
Rezecție gastrică	Paul Jordan (tip 1)	2,8	1986 1986
Billroth I, vagotomie	George Jordan	1	1985
VGP (piloric)	Muller (clinic)	9	1985
	Muller (total) +	15	1985
VGP (prepiloric)	Muller (clinic)	16	1985
	Muller (Total)	29	1985
VGP (prepiloric)	Clark	35	1977

* vagotomie și piloroplastie în 65%; vagotomie și gastroenterostomie în 28%;

\+ include toate ulcerele descoperite endoscopic;

VGP – vagotomia gastrică proximală (supraselectivă).

Mecanismele principale de producere a ulcerului peptic postoperator sunt persistența agresiunii clorhidropeptice din cauza reducerii insuficiente, prin operație, a masei de celule secretante și punerea în contact direct a mucoasei jejunale cu sucul gastric acid (fig. 2).

Procedee chirurgicale necorespunzătoare:

- gastroenteroanastomoza simplă – această tehnică nu are viză patogenică, nu reduce masa de celule parietale și nici stimularea vagală;

- rezecția gastrică insuficientă spre stânga – lasă pe loc o zonă antrală gastrino-secretorie, care menține o aciditate reziduală crescută și infecția cu *Helicobacter pylori* (26,56);
- rezecția gastrică incompletă spre dreapta – nu înlătură zona gastrino-secretorie a bulbului duodenal de 1-2 cm de la pilor;
- ansa aferentă prea lungă – efectul neutralizant al sucurilor alcaline și rezistența mucoasei jejunale scad o dată cu îndepărtarea de unghiul duodenojejunal;
- vagotomia incompletă – se datorează secționării incomplete, în special a vagului posterior, care poate prezenta mai multe variante anatomice;
- drenaj antral insuficient – favorizează staza gastrică și eliberarea de gastrină antrală;
- sutura mucoasei cu fire neresorbabile – favorizează apariția eroziunilor și a ulcerelor stomale.

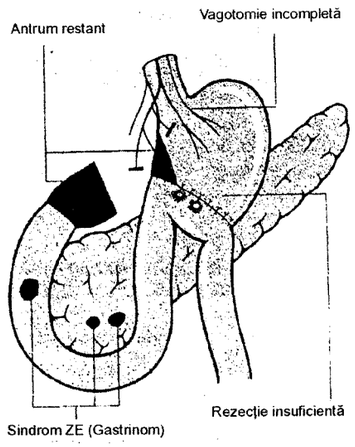


Fig. 2. Principalii factori patogenici în ulcerul recurent postoperator (preluare după Târcoveanu).

Cauze endocrine:
- sindromul Zollinger-Ellison – tumorile secretante de gastrină (gastrinoamele) pot induce apariția postoperatorie a unor multiple ulcerații stomale și jejunale, 2% dintre ulcerele recidivante sunt datorate gastrinoamelor;
- hiperplazia celulelor G secretoare de gastrină (în intervențiile chirurgicale care păstrează antrul);
- adenomatoza endocrină multiplă tipul I – Sindromul Werner (gastrinom + insulinom + adenom de paratiroidă);
- afecțiuni endocrine care evoluează cu hipercalcemii – hiperparatiroidismul primar, sindromul Cushing.

Consumul cronic de medicamente ulcerogene (antiinflamatoriile nesteroidiene, cortizonicele, rezerpina etc.) implicat în 11% dintre recurențele ulceroase.

Morfopatologie

Ulcerul peptic postoperator este de obicei multiplu, foarte rar unic. Localizarea de elecție a ulcerului este pe versantul jejunal al anastomozei, pe ansa eferentă în 65% dintre cazuri și pe ansa aferentă în 5% dintre cazuri, mult mai rar la nivelul bontului gastric (24,71). Se poate localiza și pe versantul duodenal al anastomozei, și anume în rezecțiile gastrice tip Pean.

Ulcerația este mare, cu edem și scleroză importante, care îi conferă aspect pseudotumoral. Inflamația și scleroza duc la aderarea leziunii de organele vecine și imprimă ulcerului un caracter agresiv.

Tablou clinic

Jumătate dintre ulcerele peptice postoperatorii descoperite endoscopic la 5 ani de la intervenția chirurgicală sunt asimptomatice.

Tabloul clinic al ulcerului peptic postoperator este dominat de durere, care are următoarele particularități:
- este localizată în epigastru sau periombilical;
- iradiază frecvent în regiunea dorsală, prin penetrație;
- apare sau este mai intensă noaptea (în 50% dintre cazuri);
- poate fi însoțită de diaree;
- poate fi însoțită de greață și vărsături în 60% dintre cazuri;
- are perioade de acalmie scurte, poate deveni continuă;
- își pierde ritmicitatea și periodicitatea;
- răspunde greu sau poate fi refractară la tratamentul antiulceros corect.

Boala poate debuta prin hemoragie digestivă superioară, exteriorizată de obicei prin melenă și mai rar prin hematemeză.

În stadii avansate se adaugă alterarea stării generale, astenie, anorexie, pierdere ponderală, anemie feriprivă.

Evoluție. Complicații

Ulcerul peptic postoperator este foarte agresiv și are o mare tendință la complicații.

Perforația, penetrația și hemoragia apar mult mai frecvent decât în ulcerul gastroduodenal neoperat.

Hemoragia apare la 60-65% dintre pacienți. Poate fi inaugurală. De multe ori este gravă (prin efracția vaselor din peretele digestiv) și necesită intervenția chirurgicală de urgență pentru efectuarea hemostazei (30).

Perforația este rară (1-9% dintre cazuri). Se poate produce în marea cavitate peritoneală, când determină peritonita acută, sau într-un organ cavitar, când determină fistule (fistula gastrojejunocolică).

Fistula gastrojejunocolică se produce prin fenomenele inflamatorii de periviscerită care solidarizează bontul gastric, ansa anastomotică, colonul și mezocolonul trasvers, care realizează o soluție de continuitate între toate aceste organe. Fistula are frecvență maximă după gastroenteroanastomoze singulare sau după gastrectomie cu anastomoză tip Billroth II și este mai rară după gastrectomie cu anastomoză tip Billroth I și după vagotomii.

Această complicație debutează cu durere intensă și prelungită, urmată de vărsături, eructații urât mirositoare, fecaloide și diaree cu alimente nedigerate (prin trecerea lor direct în colon). Aspiratul gastric obținut prin sondaj conține materii fecale. Din cauza scurtcircuitării unei suprafețe mari din tractul digestiv, apare în timp denutriția, caracterizată prin scădere ponderală, hipoproteinemie, anemie, edeme, tulburări hidroelectrolitice. Fistula poate fi evidențiată prin examen radiologic (irigografie, tranzit baritat) și prin endoscopie.

Stenoza gurii de anastomoză este rară, apare prin cicatrizarea unui ulcer stomal și prin periviscerită și se manifestă clinic prin sindromul insuficienței evacuatorii a bontului gastric.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic foarte caracteristic descris mai sus și este confirmat prin mijloace imagistice și funcționale. Diagnosticul paraclinic are două obiective:
- să identifice craterul ulceros; acest obiectiv se realizează prin examen radiologic sau endoscopie care precizează localizarea, dimensiunile ulcerului peptic și prezența eventualelor complicații;
- să precizeze etiopatogenia – esențială pentru abordarea terapeutică corectă a ulcerului peptic postoperator. Se poate realiza parțial prin cercetarea acidității gastrice restante și prin determinarea gastrinemiei.

Studiul secreției gastrice are următoarele componente:
- determinarea debitului acid bazal (normal între 5-10 mmoli/l);
- testul prânzului fictiv – rezultatul este pozitiv dacă debitul acid crește;
- testul cu insulină – rezultatul este pozitiv când produce creșterea debitului acid.

Toate rezultatele testelor prezentate mai sus sunt influențate de inervația vagală și, astfel, sunt utile pentru demonstrarea unei vagotomii incomplete. De multe ori, din cauza variațiilor individuale mari ale răspunsului secreției gastrice acide la aceste teste, rezultatele sunt dificil de interpretat. În aceste situații este esențială măsurarea gastrinemiei, dar, înainte de a concluziona că valorile anormale ale acesteia sunt rezultatul vagotomiei incomplete, trebuie excluse toate celelalte cauze ale hipergastrinemiei.

Scintigrama cu Technețiu poate fi utilă în decelarea antrului restant (cauză de hipergastrinemie) la nivelul stomei duodenale în anastomoza tip Billroth II (27).

Prognostic

Înaintea instituirii terapiei cu antagoniști ai receptorilor H_2, mortalitatea în ulcerul peptic postoperator tratat conservator era de 11%, iar rata recăderilor înregistra valori de 42%. Mortalitatea în cazul tratamentului chirurgical al ulcerului postoperator este de 4%, iar rata recăderilor postoperatorii este de 14% (valoarea este atât de mare pentru că recăderile includ și procedeele chirurgicale inadecvate) (26).

Tratament

Tratamentul este medicamentos și chirurgical.

Tratamentul medicamentos se face cu inhibitori ai secreției gastrice acide – cu blocanți ai receptorilor H_2 (Ranitidină, Nizatidină, Famotidină) sau cu inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol), care trebuie administrați în doze de întreținere pe o perioadă de cel puțin 1 an de zile. În cazul procedeelor chirurgicale care păstrează antrul (vagotomii), se indică eradicarea infecției cronice cu *Helicobacter pylori* (24,29).

Rolul și eficacitatea inhibitorilor de receptori H_2 și a inhibitorilor pompei de protoni în tratamentul ulcerului peptic postoperator sunt încă neclare. După oprirea tratamentului de întreținere, de 1 an cu aceste medicamente, rata recurenței ulcerului este foarte mare (71%). În cazul lipsei vindecării sau în cazul apariției recăderii în timpul sau după oprirea tratamentului de întreținere se indică intervenția chirurgicală.

În absența unei cauze specifice, alta decât intervenția chirurgicală inadecvată, tratamentul are ca obiectiv principal extinderea operației cu scopul de a reduce secreția acidă (fig. 3).

Astfel, majoritatea recurențelor necesită rezecție sau rerezecție cu vagotomie sau revagotomie. Recurența după vagotomia cu drenaj, după gastroenterostomie sau după gastrectomie parțială, cu

sau fără vagotomie, este tratată prin (re-) vagotomie și antrectomie anatomică (1,28).

Recăderea ulcerului după vagotomie gastrică proximală (supraselectivă) ar trebui tratată prin antrectomie. Unii specialiști adaugă la această procedură chirurgicală și vagotomia tronculară.

În cazul pacienților cărora li s-a practicat în cursul operației inițiale antrectomie sau hemigastrectomie cu vagotomie, recurența ulcerului trebuie tratată prin gastrectomie subtotală. Dacă în cursul operației inițiale s-a practicat gastrectomie subtotală fără vagotomie, se indică efectuarea vagotomiei prin abord toracic sau abdominal. Procentul de vindecare a ulcerului postoperator în cazul acestei proceduri este de aproximativ 90% (71,27).

Ulcerele pilorice, prepilorice și cele gastrice asociate cu ulcere duodenale nu răspund favorabil la vagotomia gastrică proximală (supraselectivă), necesitând efectuarea antrectomiei cu vagotomie tronculară bilaterală.

Ulcerele peptice postoperatorii după vagotomia gastrică proximală pot fi tratate cu succes prin rezecție gastrică.

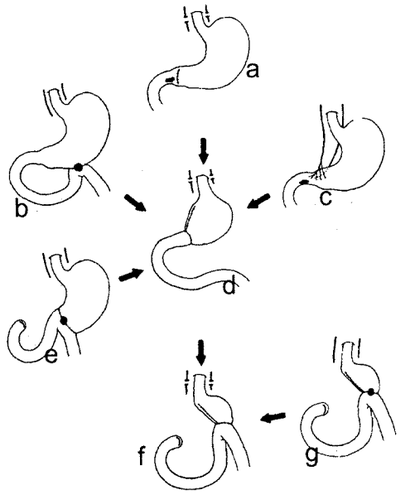


Fig. 3. Tratamentul chirurgical al ulcerului recurent (preluat după Fromm):
a.vagotomie + drenaj; b. drenaj; c. vagotomie gastrică supraselectivă; d. vagotomie + antrectomie anatomică; e. gastrectomie parțială; f. vagotomie + gastrectomie subtotală; g. gastrectomie subtotală.

Gastrita de reflux (gastrita chimică, gastrita alcalină)

Cadru nosologic. Epidemiologie

Încă de la începuturile chirurgiei stomacului s-a observat că unii pacienți prezintă dureri epigastrice și vărsături bilioase. Primul caz cu aceste manifestări a fost descris de însuși Billroth, în 1885. Conținutul bilios al vărsăturilor a sugerat ipoteza că durerile epigastrice ar putea fi determinate și de refluarea conținutului duodenal în stomac. Toye și Wiliams au confirmat această ipoteză, reușind să reproducă tabloul clinic descris mai sus prin instilarea conținutului duodenal în stomacul restant al pacienților cu anastomoză tip Billroth II și, în plus, au arătat că mucoasa gastrică a bontului a suferit un proces inflamator (29).

Astfel, gastrita de reflux a fost definită ca o leziune inflamatorie (care asociază atrofie și metaplazie) a stomacului restant, produsă de refluxul duodenogastric.

Incidența exactă a acestei complicații nu este cunoscută, dar nu depășește 3% din numărul total al pacienților care au suferit intervenții chirurgicale pe stomac.

Etiopatogeneză

Rolul patogenic determinant al refluxului duodenogastric este confirmat și de faptul că această formă de gastrită apare frecvent după intervențiile chirurgicale care favorizează refluxul conținutului duodenal în stomac (gastrectomia cu anastomoză tip Billroth II) și, mult mai rar, după gastrectomia cu reconstrucție tip Billroth I și după vagotomia tronculară cu drenaj.

Frecvența refluxului biliar după diverse tipuri de intervenție chirurgicală este redată în tabelul V (29):

Tabelul V

Frecvența refluxului biliar după diverse tipuri de intervenție chirurgicală

Intervenție chirurgicală	Frecvență
Vagotomie gastrică proximală	12%
Vagotomie tronculară cu piloroplastie	65%
Vagotomie tronculară cu antrectomie	78%

Componentele lichidului intestinal responsabile de inducerea leziunilor mucoasei stomacului restant nu sunt complet identificate până în prezent, cu excepția acizilor biliari și a lizolecitinei.

Acizii biliari afectează mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice: scad diferența de potențial transmural, stimulează citoliza, cresc retrodifuziunea ionilor de hidrogen, cresc influxul de sodiu. Dar nu se poate afirma cu certitudine că refluxul biliar este singurul responsabil de acest sindrom. Astfel, administrarea de colestiramină, care se combină cu acizii biliari, facilitând eliminarea lor prin scaun, nu s-a dovedit a fi eficace în tratamentul acestei afecțiuni (24,29).

Sucul duodenal are un potențial agresiv mai mare decât bila singură, prin conținutul său în enzime pancreatice, prin fosfolipaza A ș.a. Fosfolipaza A hidrolizează lecitina din compoziția bilei în lizolecitină, care are proprietăți detergente asupra mucusului și proprietăți toxice asupra celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice (29,30,31).

La întrebarea dacă expunerea cronică a mucoasei gastrice la conținutul duodenal conduce la dezvoltarea gastritei răspunde și un studiu randomizat comparativ (2), care a precizat relațiile ce se pot stabili între leziunile histologice gastrice și refluxul biliar la 44 de gastrectomizați (17 cu anastomoze gastroduodenale și 27 cu anastomoze gastrojejunale). S-au evidențiat două tipuri de leziuni:

- hiperplazia criptelor, localizată în regiunea perianastomotică (mai frecventă după anastomoza gastrojejunală – 100% – decât după anastomoza gastroduodenală – 30%);
- atrofia mucoasei cu severitate și frecvență comparabile pentru cele 2 tipuri de anastomoze.

S-a demonstrat, de asemenea, o strânsă corelație între concentrația intragastrică a acizilor biliari și severitatea leziunilor histologice evidențiate la examenul bioptic al mucoasei gastrice (25,56).

Morfopatologie

Așa cum s-a amintit mai sus, gastrita de reflux se caracterizează prin existența a două tipuri de leziuni: hiperplazia perianastomotică a criptelor și atrofia difuză a epiteliului.

Macroscopic, mucoasa este congestionată, friabilă, sângerează ușor la atingere. Pe suprafața sa se evidențiază eroziuni punctiforme, superficiale, alternând cu zone de mucoasă atrofică.

În funcție de vechimea bolii și de severitatea leziunilor, biopsia poate releva aspecte microscopice variate: leziuni de gravitate medie caracterizate prin edem și ulcerații superficiale ale mucoasei, alungiri ale glandelor, sufuziuni sanguine și infiltrații limfocitare; leziuni mai severe reprezentate prin ulcerații acoperite cu exsudate, prin prezența polimorfonuclearelor neutrofile pe suprafața mucoasei și prin reducerea numărului de celule parietale și principale (25).

În evoluție apare gastrita atrofică se poate asocia cu insule de metaplazie intestinală a mucoasei (intestinalizarea mucoasei gastrice).

Tablou clinic

Principalele acuze ale pacienților cu gastrită de reflux sunt durerea abdominală și vărsăturile.

Durerea (prezentă în 89% dintre cazuri) are localizare predominant epigastrică, de cele mai multe ori nu iradiază și este descrisă de bolnavi sub formă de arsură intensă, exacerbată după mese.

Vărsăturile au caracter alimentar (prezente în 94% dintre cazuri), sunt repetate și pot apărea în orice moment al zilei. În 62% dintre cazuri au caracter bilios.

Pacienții mai pot prezenta: scădere ponderală moderată (24-47% dintre cazuri), anorexie (24% dintre cazuri), pirozis (17% dintre cazuri), anemie (10-24% dintre cazuri) și diaree (21% dintre cazuri).

Toate aceste simptome sunt însă nespecifice pentru gastrita alcalină.

Studiile clinice efectuate recent au demonstrat că există o corelație aproximativă între refluxul excesiv enterogastric și simptomatologia acuzată de pacienți.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de gastrită de reflux trebuie suspicionat la un pacient gastrectomizat care prezintă dureri epigastrice continue, cu caracter de arsură, asociate cu grețuri și vărsături bilioase, după ce au fost eliminate toate celelalte cauze care pot induce un tablou clinic similar (este nevoie frecvent de evaluarea scintigrafică a ratei de evacuare gastrică a alimentelor solide, pentru diagnosticul diferențial cu insuficiența evacuatorie gastrică).

Confirmarea se face pe baza examenului endoscopic, care evidențiază prezența refluxului biliar, modificările macroscopice ale mucoasei gastrice și permite efectuarea biopsiilor de mucoasă necesare pentru diagnosticul histologic de gastrită.

Evaluarea directă a refluxului biliar se poate face prin determinarea concentrației intragastrice a acizilor biliari (*„fasting bile reflux"* – FBR – existând o corelație între FBR mai mare de 120 moli/oră și prezența semnelor clinice și a eritemului mucoasei gastrice) și prin măsurarea indexului de reflux enterogastric, utilizând un coloid marcat cu ^{99}Tc (31).

Studiul secreției gastrice evidențiază anaciditatea bazală – scăderea capacității de a secreta acid clorhidric a stomacului restant (conținut gastric alcalin) și un răspuns minim la stimularea cu pentagastrină.

Examenul radiologic nu aduce informații utile pentru diagnostic.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu sindromul de ansă aferentă, caracterizat clinic prin durere mai intensă și mai colicativă decât în gastrita de reflux și scădere ponderală mai importantă.

Endoscopic, în sindromul de ansă aferentă leziunile mucoasei sunt decelate numai perianastomotic, spre deosebire de gastrita de reflux, caracterizată prin leziuni extinse difuz.

Diagnosticul diferențial are în vedere și insuficiența evacuatorie gastrică, care poate fi eliminată prin evaluarea scintigrafică a ratei de evacuare gastrică a alimentelor solide.

Tratament

Tratamentul medicamentos constă în utilizarea blocanților de receptori H_2 și a medicamentelor prokinetice (Metoclopramid, Cisapride), care măresc clearance-ul gastric al lichidului de reflux. Se mai folosesc antiacidele ce conțin aluminiu (leagă sărurile biliare) și sucralfatul (întărește capacitatea de apărare a mucoasei gastrice).

Utilizarea colestiraminei (rășină fixatoare de acizi biliari) nu a dat rezultate satisfăcătoare (31).

În cazul prezenței refluxului biliar persistent și sever se impune tratamentul chirurgical, având ca obiectiv deversarea bilei din bontul gastric. Se practică anastomoza cu ansă în Y – procedeul Roux care elimină complet refluxul biliar (fig. 4). Uneori, procedeului Roux i se asociază revagotomia (72,26,56).

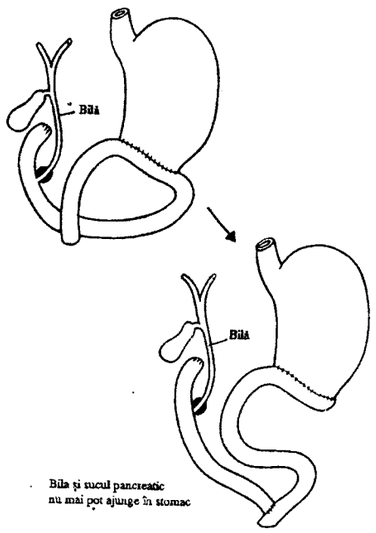


Fig. 4. Procedeul Roux – anastomoză cu ansă în Y (preluat după Dunn).

Unii autori practică procedeul Henley – Soupault, prin care se interpune o ansă jejunală izoperistaltică între stomac și duoden, având același obiectiv (86).

Rezultatele terapiei chirurgicale sunt favorabile în 75-85% dintre cazuri.

Esofagita de reflux

Cadru nosologic. Epidemiologie

Esofagita de reflux este o complicație relativ rară actual, secundară refluxului gastroesofagian, care, teoretic, poate apărea după orice intervenție chirurgicală pe stomac.

Refluxul gastroesofagian a fost descris radiologic într-un studiu clinic în 50% dintre cazurile cu gastrectomie subtotală cu anastomoză tip Billroth I, în 27% dintre cazurile cu gastrectomie cu anastomoză tip Billroth II și în 7% dintre cazurile cu vagotomie tronculară (24, 31).

Etiopatogeneză

Mecanismele de apariție a refluxului gastroesofagian postoperator (24) sunt:
- hipotonia sfincterului esofagian inferior după gastrectomie;
- vagotomia supraselectivă;
- întârzierea evacuării stomacului.

Mecanismele patogenice implicate în leziunile de esofagită induse de refluxul gastroesofagian sunt controversate încă.

Refluxul de suc gastric pur conduce rar la esofagită, în schimb refluxul de suc gastric amestecat cu bilă poate produce toate gradele de esofagită.

Introducerea experimentală de bilă sau de suc pancreatic în esofag induce leziuni de esofagită (31).

Diferența dintre frecvența mare a refluxului și raritatea esofagitei se explică prin acest fapt.

Tablou clinic

Simptomul dominant este pirozisul, care are caracter continuu și se intensifică postprandial și în poziție de decubit. În stadiile avansate, când bolnavii fac stenoze și hemoragii oculte, se adaugă disfagia și manifestările anemiei feriprive.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic și confirmat prin endoscopie, care evidențiază friabilitatea mucoasei, prezența eritemului, a ulcerațiilor, a stenozelor și permite prelevarea de biopsii pentru diagnosticul histologic.

Tratament

Tratamentul esofagitei de reflux este în principal chirurgical și are ca obiectiv reducerea sau abolirea refluxului gastroesofagian. Cele mai utilizate procedee chirurgicale sunt: fundoplicatura Nissen (fig. 5), interpoziționarea unei anse jejunale izoperistaltice (procedeul Henley) și anastomoza în Y a ansei jejunale, care dă și cele mai bune rezultate (28,56).

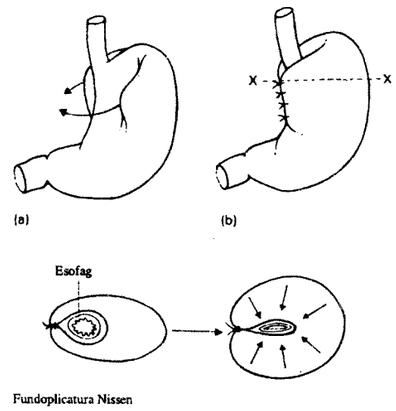


Fig. 5. Fundoplicatura Nissen (preluare după Dunn).

Tratamentul medicamentos constă în administrarea de medicamente prokinetice, antisecretorii și protectoare gastrice (Sucralfat).

Cancerul bontului gastric (CBG)

Epidemiologie

În 1922, Balfour a descris primul caz de cancer de bont gastric după rezecție gastrică pentru boala ulceroasă (27).

Studii recente (26) pe pacienți gastrectomizați, efectuate pe o perioadă de urmărire de 20 de ani, au estimat că riscul relativ de cancer crește semnificativ după o perioadă de timp cuprinsă între 15 și 25 de ani postoperator. Riscul (frecvența) de cancer al bontului se situează între 1,23% și 4,77%. Această incidență este mult mai mare decât cea a cancerului gastric la pacienții cu ulcer, neoperați, de același sex și aparținând aceleiași grupe de vârstă (56).

Studiile necroptice indică incidențe și mai mari ale cancerului bontului gastric (8,9-10,7%) (31).

Între momentul operator și apariția cancerului de bont există o perioadă de latență de aproximativ 20 de ani.

Acest tip de cancer este descris mai frecvent la bărbați. O explicație ar fi frecvența mai mare a intervențiilor chirurgicale pentru ulcer la sexul masculin.

Etiopatogeneză

Etiopatogeneza cancerului de bont gastric nu este pe deplin elucidată. Studiile efectuate pe animale au demonstrat că incidența carcinoamelor induse experimental maximă după gastroenterostomie, moderată după rezecția gastrică cu gastrojejunostomie tip Billroth II (13,3%) și este redusă după rezecția gastrică cu gastroduodenostomie tip Billroth I (8,3%) (26, 27).

Deși mecanismele patogenice ale cancerului de bont rămân obscure, unele studii clinice (30, 25) au evidențiat rolul major pe care îl au următorii factori:
- refluxul de acizi biliari;
- hipoclorhidria indusă postoperator;
- ingestia de nitrați.

Refluxul conținutului duodenal în stomacul restant favorizează dezvoltarea gastritei atrofice – leziune precanceroasă certă.

În prezența hipo- sau aclorhidriei induse postoperator, tractul gastrointestinal, steril în condiții normale, este colonizat cu germeni din flora bacteriană intestinală, în special cu germeni anaerobi, care transformă nitrații alimentari în nitriți. Nitriții, în combinație cu proteinele alimentare, formează nitrozaminele – substanțe carcinogene cunoscute.

Alți factori de risc descriși în cancerul de bont sunt:
- ingestia de surfactanți;
- tabagismul;
- întârzierea evacuării stomacului;
- infecția cu *Helicobacter pylori* (ipoteză modernă) (27);
- produșii de degradare ai bacteriilor.

Tablou clinic

Manifestările clinice inițiale sunt nespecifice, de intensitate minimă, fiind ușor trecute cu vederea.

Bolnavii prezintă dureri epigastrice care cresc progresiv în intensitate, senzație de plenitudine gastrică, scădere ponderală, anemie.

Secundar complicațiilor, pacienții mai pot prezenta disfagie și vărsături recurente.

Diagnostic pozitiv

Triada care sugerează diagnosticul clinic este reprezentată de:
- istoric de intervenție chirurgicală pe stomac sau duoden;
- interval liber asimptomatic de minimum 12 ani;
- apariția simptomatologiei.

Examenul endoscopic, care deține un rol major în diagnostic, permite evidențierea leziunilor macroscopice: vegetante, ulcero-vegetante sau infiltrante, și efectuarea biopsiilor sau a periajului citologic,

necesare pentru diagnosticul formelor incipiente și precizarea tipului histologic.

Examenul radiologic mai puțin utilizat actual, executat în dublu contrast și în strat subțire, poate decela prezența unei nișe încastrate, a unei lacune, a infiltrației de perete sau a stenozei gurii de anastomoză, forme sub care se poate prezenta cancerul de bont.

Examenul secreției gastrice poate evidenția, în afara aclorhidriei, prezența în sucul gastric a levurilor și a lactobacililor.

Studii de laborator au demonstrat că activitatea crescută a unor enzime din compoziția sucului gastric – betaglicuronidaza și dehidrogenaza lactică – se corelează strâns cu existența cancerului gastric (rata fals pozitivă = 11,5%).

Cercetarea markerilor tumorali arată creșterea concentrației sangvine a antigenului CA72-4, care nu este însă specifică (valori mari se înregistrează și în alte cancere ale tractului gastrointestinal, tumori de sferă genitală, ciroză hepatică, pancreatită) și a antigenului carcinoembrionar ACE, care nu are valoare pentru diagnosticul precoce, fiind rareori observat în cancerul *in situ*, dar crește în cazul apariției metastazelor.

Evoluție. Complicații

În evoluție, cancerul bontului gastric se complică frecvent cu hemoragii digestive și cu stenoza gurii de anastomoză, tradusă clinic prin vărsături alimentare apărute postprandial precoce.

Prognosticul pacienților este nefavorabil, cu o rată mică de supraviețuire până la 1-2 ani. În prezent, prin depistare activă, în stadii precoce, numărul supraviețuitorilor la 5 ani este în creștere.

Din cauza prognosticului nefavorabil, se impune supravegherea clinică, biologică și endoscopică a tuturor pacienților cu stomac operat.

Decelarea endoscopică a unei displazii severe necesită monitorizare la interval de 6 luni și aplicarea promptă a tratamentului chirurgical în cazul prezenței leziunilor maligne.

Tratament

Tratamentul este numai chirurgical. Se efectuează gastrectomie totală (în cazul cancerului extins) cu esofagojejunostomie – procedeul Roux cu ansă în Y. În cazul depistării precoce a tumorii (de dimensiuni mici) se poate practica rezecția gastrică parțială (28,72).

Rezecția gastrică paliativă poate ameliora simptomatologia pacienților cu cancere în stadii avansate.

Tulburări metabolice carențiale

Aceste complicații sunt rare în prezent și prezintă mai mult un interes istoric.

Ele apar tardiv, în special după rezecția gastrică cu anastomoză Pean-Billroth II, tehnică utilizată rar astăzi.

Mecanismele lor de apariție sunt scăderea aportului caloric, maldigestia și malabsorbția diverselor principii alimentare. Principalele tulburări metabolice carențiale întâlnite în stomacul operat sunt:

Denutriția, care apare prin reducerea aportului alimentar pentru evitarea tulburărilor postprandiale.

Steatoreea, care are ca mecanism un proces inadecvat de micelizare a lipidelor ingerate sau este secundară dezvoltării sindromului de ansă oarbă (sindromul de stază postoperatorie jejunală sau duodenală asociată cu ana- sau hipoclorhidrie care favorizează poluarea microbiană ascendentă a tubului digestiv superior și perturbări absorbtive și metabolice importante).

Anemiile de origine carențială:

Anemia feriprivă poate apărea la peste 50% dintre pacientii care au suferit gastrectomii. Cauza nu este precizată, dar pare a fi legată de malabsorbția fierului (în prezența aclorhidriei și în cazul anastomozelor gastrojejunale) sau de sângerări minore la nivelul regiunii perianastomotice.

Anemia megaloblastică datorată deficienței de vitamină B_{12}, este produsă prin: scăderea secreției de factor intrinsec în gastrectomiile extinse, malabsorbția vitaminei B_{12}, colonizarea bacteriană, prin fenomenul de competiție pentru captarea vitaminei B_{12}.

Anemia megaloblastică apare prin carență de acid folic. Este frecvent consecința unui aport alimentar insuficient.

Osteopatia postgastrectomie este reprezentată de osteomalacie, osteoporoză sau, cel mai frecvent, de asocierea celor două. Incidența variază între 1-40% dintre cazuri (73,74). Manifestările apar după 10 ani de la intervenție și sunt mai frecvente la femei și la vârstnici (73,74). Mecanismele osteopatiei sunt:

- deficitul de vitamină D atribuit malabsorbției lipidelor;
- carența calcică prin malabsorbția calciului sau prin aport alimentar inadecvat (75).

Tratamentul tulburărilor metabolice carențiale constă în substituția principiilor insuficiente și în amendarea mecanismelor etiopatogenice implicate.

Complicațiile gastroduodenopancreatectomiei cefalice (GPC)

GPC este o operație laborioasă, posibilă prin dezvoltarea modernă a tehnologiilor chirurgicale și, în aceeași măsură, a tehnicilor de anestezie și de reanimare.

Are o indicație limitată, în cancerul de cap de pancreas și rareori în pancreatita cronică. Tehnica clasică „Whipple" constă în rezecția blocului duodeno-pancreatic, a jumătății distale a stomacului, la care se asociază vagotomia și stabilirea unei triple anastomoze, pancreatico-, bilio- și gastrojejunale pe ansă montată. Modern, se recomandă anastomoza pancreatico-gastrică care reduce riscul apariției fistulei pancreatice (76).

Duodeno-pancreatectomia cefalică (DPC) are trei consecințe anatomice: suprimarea pompei antropilorice, disocierea traiectului alimentar de cel al sucurilor digestive, reducerea funcțiilor digestivă și endocrină ale pancreasului, și trei consecințe fiziopatologice: tulburarea tranzitului gastrointestinal, maldigestia și diabetul.

Tulburarea tranzitului alimentelor în intestin a fost întâlnită la 30-40% dintre pacienți, 10% au prezentat SD (77,78) și 20% stază în montaj (79).

Insuficiența pancreatică exocrină are o frecvență generală diferită, în funcție de boala de bază, mai mică în cancerul pancreatic și mai mare în pancreatitele cronice (80).

Riscul diabetului zaharat este mic (20%) și se întâlnește exclusiv diabet zaharat insulinoindependent (81,82,83,84).

Pacienții cu acest tip de operații dezvoltă și complicații organice reprezentate de fistule și de ulcerele anastomotice.

Tratamentul este similar cu cel al situațiilor descrise anterior. Pentru prevenirea complicațiilor se recomandă conservarea regiunii antropilorice și a unei mase pancreatice suficiente, dependente, bineînțeles, de gradul de extensie a tumorii.

Bibliografie

1. Meyer Jh. Chronic morbidity after ulcer surgery. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 5th Edition. Philadelphia: WB Saunders 1993: 731-758.

2. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma ? A study of quality of life. World J Surg 1998; 22: 1048-1055.

3. Ducrotte Ph, Leblanc-Louvry Isabelle, Michel P. Qualite de vie apres gastrectomie et duodeno-pancreatectomie cephalique. Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: B24-B30.

4. Hoffmann J, Jensen HE, Christiansen J et al. Prospective controlled vagotomy trial for duodenal ulcer: Results after 11-15 years. Ann Surg 1989; 209:40.

5. Macintyre, IMC, Millar, A, Smith, AN et al. Highly selective vagotomy 5-15 years on. Br J Surg 1990; 77:65.

6. Herrington JL, Davidson J, Shumway SJ. Proximal gastric vagotomy: Follow-up of 109 patients for 6-13 years. Ann Surg 1986; 204:108.

7. Hoffmann J, Oleson A, Jensen HE. Prospective 14-to 18-year follow-up study after parietal cell vagotomy. Br J Surg 1987; 74:1056.

8. Sawyers JL, Herrington JL Jr, Burney DP. Proximal gastric vagotomy compared with vagotomy and antrectomy and selective gastric vagotomy and pyloroplasty. Ann Surg 1977; 186:510.

9. von Holstein CS, Graffner H, Oscarson J. One hundred patients 10 years after parietal cell vagotomy. Br J Surg 1987; 74:101.

10. Byrne DJ, Brock BM, Morgan G et al. Highly selective vagotomy: A 14-year experience. Br J Surg 1988; 75:869.

11. Soper NJ, Kelly KA, van Heerden JA et al. Long term clinical results after proximal gastric vagotomy. Surg Gynecol Obstet 1989; 169:488.

12. Koruth NM, Dua KS, Brunt PW et al. Comparison of highly selective vagotomy with truncal vagotomy and pyloroplasty: Results at 8-15 years. Br J Surg 1990; 77:70.

13. Johnston GW, Spencer EFA, Wilkinson AJ et al. Proximal gastric vagotomy: Follow-up at 10-20 years. Br J Surg 1991; 78:20.

14. Jordan PH Jr, Thornby J. 20 years after proximal gastric vagotomy or selective vagotomy and antrectomy for treatment of duodenal ulcer: Final report. Ann Surg 1994; 220:283.

15. Meisner S, Hoffman J, Jansen H-E. Parietal cell vagotomy: A 23 year study. Ann Surg 1994; 220:164.

16. Blackburn AM, Christofides ND, Chatei MA et al. Elevation of plasma neurotensin in the dumping syndrome. Clin Sci 1980; 59:237-43.

17. Weerts JM, Dallemagne B, Jehaes C et al. Laparoscopic gastric vagotomies. Ann Chir Gynaecol 1994; 83:118.

18. Cadiere GB, Himpens J, Bruyns J. Laparoscopic proximal gastric vagotomy. Endosc Surg Allied Technol 1994; 2:105.

19. Croce A, Azzola M, Colia M et al. Laparoscopic posterior truncal vagotomy and anterior proximal gastric vagotomy. Endosc Surg Allied Technol 1994; 2:113.

20. Ciurea Paulina, Ciurea T. Bolile aparatului digestiv. București, Editura Didactică și Pedagogică 1999; 115-125.

21. Gomez-Ferrar F. Gastrectomie lineaire anterieure et vagotomie tronculaire posteriure une nouvelle technique laparocopique dans le traitment de l'ulcere duodenal. J Chir (Paris) 1992; 4:35.

22. Kathouda N, Heimbucher J, Mouiel J. Laparoscopic posterior vagotomy and anterior seromyotomy. Endosc Surg Allied Technol 1994; 2:95.

23. Thybusch-Bernhardt A, Schmidt C, Kochler T, Schmid A, Heene-Bruns D, Kremer B. Quality of life following radical surgical treatment of gastric carcinoma. Wold J Surg 1999; 23:503-8.

24. Oproiu Al, Stănel Ioana. Suferințele stomacului operat. În: Gherasim L. ed. *Medicină internă. Bolile digestive, hepatice și pancreatice.* vol. 3, București: Ed. Medicală 1999: 256-271.

25. Popovici A, Medianu D. Suferințele tardive consecutive chirurgiei ulcerului gastroduodenal. București: Ed. Medicală 1990: 28-272; 463-517.

26. Morris PJ, Malt RA. Oxford Textbook of Surgery. Oxford University Press 1994: vol. 1. 923-927.

27. Seymour EN. Operations for peptic ulcer and their complications. In: Feldman M, Sleisenger HM eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases*, 6th ed. Philadelphia: Saunders 1998: 696-710.

28. Dunn C, Rawlinson N. Chirurgie, diagnostic şi tratament. Ed. a II-a Bucureşti: Ed. Medicală 1995: 291-294.

29. Buligescu L, Copaci I. Patologia stomacului operat. În: *Tratat de Gastroenterologie.* Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea 1997: vol. I, 194-220.

30. Pascu O. Suferinţele stomacului operat. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* Bucureşti: Ed. Tehnică 1996: vol. I, 350-357.

31. Achkar E, Farmer RG, Flescher B. Clinical Gastroenterology. Philadelphia: Lea & Febinger 1992: 325-337.

32. Eagon JC, Miedema BW, Kelly KA. Postgastrectomy syndromes. Surg Clin North Am 1992; 72: 445.

33. Miedema BW, Kelly KA. The Roux operation for postgastrectomy syndromes. Am J Surg 1990; 161: 256.

34. Low C et al. Pyloric channel ulcers: Management and three year follow-up. Am Surg 1995; 61: 237.

35. Amdrup E, Andersen D, Hostrun H. The Aarhus County vagotomy trial. I, an interim report on primary results and incidence of sequelae following parietal cell vagotomy and selective vagotomy and pyloroplasty in 748 patients. World J Surg 1978; 2:85

36. Kadian RS, Rose JF, Mann NS. Gastric bezoars: a spontaneous resolution. Am J Gastroenterol 1978; 70: 79-82.

37. Vecht J, Gielkens HA, Frolich M et al. Vasoactive substances in early dumping syndrome: Effects of dumping provocation with and without octreotide. Eur J Clin Invest 1997; 27:680.

38. Humphrey CS, Johnston D, Walker BE et al. Incidence of dumping after truncal and selective vagotomy with pyloroptasty and highty selective vagotomy without drainage procedure. Br Med J 1972; 3:785.

39. Burlui D, Constantinescu C. Chirurgie generală. Bucureşti: Editura Didactică şi pedagogică 1982: 134-165

40. Gillet M, Huguier M, Jaeck D, Mantion G, Moisimann R. Le traitement des sequelles de la gastrectomie – Le 86 Congres Français de Chirurgie 1984; 3 – 8.

41. Mantion G. Les Troubles d'evacuation gastrique. Masson Cie 1984; 5.

42. Fich A, Meri M, Camilleri M et al. Stasis syndromes following gastric surgery: clinical and motility features of 60 symptomatic patients. J Clin. Gastroenterol 1990; 12: 505-512.

43. Mathias JR, Fernandes A, Sninsky CA, Clench MH, Davis RH. Nausea, vomiting, and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of the jejunal limb. Gastroenterology 1985; 88: 101-107.

44. Miedema BW, Kelly KA, Camilleri M, Hanson RB, Zinsmeister AR et al. Human gastric and jejunal transit and motility after Roux gastrojejunostomy. Gastroenterology 1992; 103: 1133-1143.

45. Erhlein HJ, Buhner S, Thoma G, Schemann M et al. Gastric emptying after Roux-en-Y and Billroth–I gastrectomy depends on viscosity on meal and contractile patients of small intestine in dogs. Dig Dis Sci 1987; 32: 529-537.

46. Gustavsson S, Ilstrup DM, Morrison P, Kelly KA. Roux-Y-stasis syndrome after gastrectomy. Am J Surg 1988; 155: 490-494.

47. Van Trappen G, Coremans G, Janssens J, Mantides A, Van den Borre F. Inversion of slow-wave frequency gradient in symptomatic patients with Roux-en-Y anastomoses. Gastroenterology 1991; 101: 282-288.

48. Andersen, D, Hostrun. H. The Aarhus County vagotomy trial. I, an interim report on primary results and incience of sequelae following parietal cell vagotomy and selective vagotomy and pyloroplasty in 748 patients. World J Surg 1989; 2:85.

49. Salena BJ, Hunt RH. Bezoards. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 5th Philadelphia: WB Saunders 1993: 758-763.

50. Van der Mijle HCJ, Berkhuis H et al. Cisapride in treatment of Roux-en-Y syndrome. Dig Dis Sci 1991; 36: 1691- 1696.

51. Hocking MP, Brunson ME, Vogel SB. Effects of various prokinetic agents on post- Roux-en-Y gastric emptying. Experimental and clinical observations. Dig Dis Sci 1988; 33: 1282-1287.

52. Yeo CJ, Barry K, Sauter PK, Sostre S et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreatico-duodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. Ann Surg 1993; 218: 229 – 238.

53. McCallum RW, Polepalle SC, Schirmer B. Completion gastrectomy for refractory gastroparesis following surgery for peptic ulcer disease. Long-term follow-up with subjective and objective parameters. Dig Dis Sci 1991; 36: 1556-1561.

54. Levy P, Sauvanet A, Belghiti J, Fekete F, Bernades P. Type de chirurgie pancreatique et risque de survenue d'un diabete chez les malades ayant une pancreatite chronique (resume). Gastroenterol Clin Biol. 1993; 17: A84

55. McGuigan James. Conditions after peptic ulcer surgery. In: Harrison's *Principles of Internal Medicine*. 13th Edition. N Z: Mc GRAW – HILL, Inc 1994:1373-1375.

56. Moody FG, Carey LC et al. Surgical Treatment of Digestive Disease. Year Book Chicago: Medical Publishers Inc 1982: 220-226 and 264-272.

57. Siriwardena AK, Gunn AA. Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy for chronic duodenal ulcer. The results at five years. Br J Surg 1988; 75: 866.

58. Taylor TV, Lythgoe JP, McFartand JB et al. Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy versus truncal vagotomy and pyloroplasty in treatment ot chronic duodenal ulcer. Br J Sura 1990; 77: 1007.

59. Oostvogel HJM, van Vroonhoven TJMV. Anterior lesser curve seromyotomy with posterior truncal vagotomy versus proximal gastric vagotomy. Br J Surg 1988; 75:121.

60. Walia HS, EI-karim HA. Anterior lesser curve seromyotomy with posterior truncal vagotomy vs proximal gastric vagotomy. Results of a prospective randomized trial 3-8 years after surgery. World J Surg 1994; 18:758.

61. Van Hee R, Mistiaen W, Hendrickx L et al. Anterior gastric wall stapling combined with posterior truncal vagotomy in the treatment of duodenal ulcer. Br J Surg 1995; 82: 934.

62. Hoffmann J, Jensen H-E, Schulze S et al. Prospective controlled trial for duodenal ulcer: Results after 5 years Br J Surg 1984; 71: 582

63. Johnston D, Goligher JC. The influence of the individual surgeon and of the type of vagotomy upon the insulin test after vagotomy. Gut 1971; 12: 963.

64. Wilkinson JM, Hosie KB, Johnson AG. Long term results of highly selective vagotomy: A prospective study with implications for future laparoscopic surgery. Br J Surg 1994; 81.1469.

65. Price WE, Grizzle JE, Postlethwait RW et al. Results of surgery for duodenal ulcer. Surq Gynecol Obstet 1970; 131: 233.

66. Jordan PH, Condon RE. A prospective evaluation of vagotomy-pyloroplasty and vagotomy-antrectomy for treatment of duodenal ulcer. Ann Surg 1970; 172: 547.

67. Goligher JC, Pulvertaft CN, deDombal FT et al. 5 to 8 year results of Leeds/York controlled trial of elective surgery for duodenal ulcer. Br Med J 1968; 2: 781.

68. Goligher JC Pulvertaft CN, Irvin TT et al. Five-to eight-year results of truncal vagotomy and pyloroplasty for duodenal ulcer. Br Med J 1972; 1: 7.

69. Goligher JC, Pulvertaft, CN, deDombal FT et al. Clinical comparison of vagotomy and pyloroplasty with other forms of elective surgery for duodenal ulcer. Br Med J 1968; 2: 787.

70. Tekant Y, Goh P, Low C et al. Pyloric channel ulcers: Management and three year follow-up. Am Surg 1995; 61: 237.

71. Fabre GM, Arnaud GP, Navarro F, Cervi C, Marrel E et al. Results of pancreatogastrostomy after pancreatoduodenectomy. Br. J. Surg. 1998; 85: 751-4.

72. Schaffler A, Braun J, Renz U eds. Ghid clinic. Bucureşti. Ed. Medicală 1995: 248-303

73. Klein KB, Orwoll ES, Lieberman DA. Metabolic bone disease in asymptomatic men after partial gastrectomy with Billroth II anastomosis. Gastroenterology 1987; 92: 608-16.

74. Kozawa K, Imawari M, Shimazu H, Kobori O, Osuga T, Morioka Y. Vitamin D status after total gastrectomy. Dig Dis Sci 1984; 29: 411-6.

75. Nilas L, Christiansen C, Christiansen J. Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. Gut 1985; 26: 252-7.

76. Dubois F, Icard P. Une methode sure de traitement du moignon pancreatique apres duodeno-pancreatectomie cephalique: L'anastomose pancreatico-gastrique. Am Chir 1988; 42: 319-321.

77. Fisch JC, Smith LB, Williams RD. Digestive function after radical pancreato-duodenectomy. Am J Surg 1969; 117: 40-45.

78. Linehan IP, Russel RC, Hobsley M. The dumping syndrome after pancreato-duodenectomy. Surg Gynecol Obstet 1988; 167: 114-118.

79. Le Blanc-Louvry I, Dourotte P, Peillon C, Testart J et al. Upper jejunal motility after pancreatoduodenectomy according to the type of anastomosis, pancreaticojejunal or pancreaticogastric. Am J Coll Surg 1999; 188: 261-270.

80. Malagelada JR, Go VLW, Remine WH, Dimacno EP. Postsurgical complications involving the pancreas. Clin gastroenterol. 1979; 8:455-70

81. Rumstadt B, Forssmann K, Singher MV, Trede M. The Whipple partial duodenopancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitits. Hepatogastroenterology 1997; 44:1554-9.

82. McLeod RS, Tylor BR, O'Connor BI, Gr, Royalld et al. Quality of life, nutritional status and gastrointestinal hormone profile following the whipple procedure. Am J Surg 1995; 169: 179-85.

83. Morrow CE, Cohen JI, Suthernland DE, Najarian JS. Chronic pancreatitis: long-term surgical results of pancreatic duct drainage, pancreatic resection, and near – total pancreatectomy and isled autotransplantation surgery 1984; 96: 608-14.

84. Levy P, Sauvanet A, Belghiti J, Fekete F, Bernades P. Type de chirurgie pancreatique et risque de survenue d'un diabete chez les malades ayant une pancreatite chronique (resume). Gastroenterol Clin Biol 1993; 17: A84.

ALTE BOLI ALE STOMACULUI

CORPII STRĂINI ȘI BEZOARII GASTRICI

Mircea Cazacu

Corpii străini gastrici

Un sortiment larg de corpi străini pot ajunge în stomac prin înghițire accidentală sau intenționată.

Ingestia intenționată de corpi străini se întâlnește mai frecvent la: adulți cu diverse psihoze sau demențe; indivizi în detenție pentru obținerea de îngrijiri medicale; traficanți de droguri sau alte obiecte ilicite pe care le ascund în felul acesta.

În majoritatea studiilor publicate, incidența corpilor străini înghițiți a fost mai mare la deținuți (70%), psihotici (23%), alcoolici sau purtători de proteze dentare (7%), studiile referindu-se la populația de vârstă adultă (1).

În ultimii ani o frecvență crescută s-a semnalat în rândul traficanților de droguri care transportă „marfa" în interiorul tubului digestiv *(body-packers)*. Prin deteriorarea ambalajului, aceste droguri sunt absorbite și pot produce intoxicații mortale (2).

Peste 80% dintre corpii străini înghițiți sunt eliminați pe cale naturală. Cei mai mulți sunt eliminați fără a produce semne sau simptome evidente sau caracteristice. Restul pot avea următoarele efecte negative:

- penetrarea sau perforația peretelui intestinal, producând ocluzie intestinală, peritonită localizată sau generalizată; aceste fenomene apar mai ales după înghițirea unor corpi străini ascuțiți – oase de pui sau pește, ace sau cuie, așchii de lemn;
- absorbția de substanțe toxice conținute în corpii străini (baterii alcaline, droguri);
- leziuni de decubit care pot cauza gastrite, ulcerații, perforații, hemoragii, fistule.

Aprecierea gravității situației se poate face prin analiza caracteristicilor fizice ale corpului străin înghițit. În afara relațiilor anamnestice, examenul radiologic – radiografia abdominală simplă – și examenul baritat au o importanță decisivă. Examenul ecografic este util, în special în cazul în care corpul străin nu are o structură metalică.

În general se consideră cazuri de gravitate crescută cele în care s-au înghițit corpi străini cu lungime mai mare de 8 cm, cu margini tăioase sau cu vârfuri ascuțite, cu formă neregulată (3). În literatură se citează însă și cazuri particulare care au înghițit corpi străini de dimensiuni apreciabile – peste 1 kg – și care au fost foarte bine tolerați (4).

Decizia de a extrage endoscopic un corp străin înghițit este uneori dificil de luat. În general, această soluție este luată în considerare dacă respectivul corp străin are o serie de caracteristici care fac improbabilă eliminarea lui pe cale naturală fără riscuri:

- dimensiuni mai mari de 6-8 cm și margini tăioase sau vârfuri ascuțite;
- compoziție chimică periculoasă care poate duce la intoxicația gravă a pacientului – baterii electrice alcaline, diverse droguri;
- preexistența unor condiții patologice care pot împiedica eliminarea pe cale naturală – stenoze digestive inflamatorii sau cicatriceale, sindroame aderențiale postoperatorii.

Pentru extracția endoscopică pot fi folosite o serie de pense extractoare, iar în cazul obiectelor periculoase trebuie folosite tuburile de protecție – cu ajutorul pensei obiectul este introdus în tubul de protecție și abia după aceea este extras. În felul acesta se evită lezarea esofagului sau aspirarea în căile respiratorii.

Obiectele metalice se pot extrage cu ajutorul unui magnet atașat la o sondă de 5 mm diametru, sub control radiologic.

Extracția endoscopică este cu desăvârșire interzisă în cazul obiectelor voluminoase, cu formă neregulată, cu vârfuri sau margini tăioase sau a pachețelelor cu droguri (acestea se pot rupe în stomac și pot cauza o intoxicație mortală).

Indicația operatorie se stabilește pe baza criteriilor clinice și radiologice. Ea se va practica:

- de urgență imediată (în primele 6 ore) în cazul prezenței unei complicații – hemoragie digestivă sau perforație cu peritonită;
- în primele 24 de ore în cazul prezenței sindromului ocluziv;
- electiv – dacă tratamentul conservativ sau extracția endoscopică eșuează.

În general, cu o dietă bogată în fibre vegetale, administrarea de bariu, în cazul unor corpi străini de dimensiuni mici și ușor de urmărit radiologic, se poate aștepta eliminarea pe cale naturală, fenomen care uneori durează 2-3 săptămâni (5,6).

Bezoarii gastrici

Reprezintă corpi străini înghițiți și care persistă mult timp în stomac, formând o aglomerare de particule. Cel mai des sunt constituiți din resturi vegetale – fitobezoari, din păr – trichobezoari sau din medicamente – farmacobezoari.

În marea majoritate, cazurile sunt asimptomatice, așa încât incidența reală a fenomenului este greu de apreciat. Bezoarii au fost găsiți incidental în cursul unor examinări endoscopice sau la controale efectuate la pacienții operați pentru boală ulceroasă.

Mecanismele de producere a bezoarilor gastrici includ cauzele care realizează o întârziere a evacuării stomacului, creșterea secreției de mucus gastric și, în general, orice situație în care apare o stază a conținutul gastric (7):

- diverse intervenții chirurgicale gastrice – vagotomiile, stenoza gurii de anastomoză după rezecții gastrice, operațiile de partiție gastrică sau by-pass pentru obezitate morbidă;
- gastritele cronice însoțite de hipersecreție de mucus;
- diverse afecțiuni gastrice însoțite de întârzierea semnificativă a evacuării stomacului: gastropareza diabetică, distrofiile musculare, hipotiroidismul.

Există însă și studii în care se afirmă că funcția gastrică este de cele mai multe ori normală, cauza principală fiind alimentația particulară a acestor pacienți (8).

Conținutul bezoarilor poate fi alimentar sau nealimentar. Cei alimentari conțin cel mai adesea resturi vegetale *(fitobezoari)* – coji sau semințe de fructe citrice, stafide, smochine, piersici, mere, țelină, semințe de dovleac, tărâțe.

Cei nealimentari pot conține păr *(trichobezoar)*, hârtie, materiale plastice diverse, poliuretan expandat, fibre de bumbac, lână.

Trichobezoarul este format din fire de păr înghițit care se aglutinează formând uneori o masă de dimensiuni apreciabile. Firele de păr pot fi amestecate cu resturi alimentare sau cu resturi de medicamente. Această masă de culoare cenușiu-închisă sau neagră este acoperită cu o substanță mucoidă. Trichofagia este considerată o tulburare de personalitate și nu o manifestare de tip psihotic.

Farmacobezoarul apare prin colmatarea intragastrică a unor preparate medicamentoase în condițiile în care există tulburări de evacuare gastrică – stenoză pilorică, stenoza gurii de anastomoză gastroduodenală sau gastrojejunală. Principalele medicamente incriminate sunt antiacidele pe bază de hidroxid de aluminiu, aspirina enterosolubilă, carbonatul de bismut, calciu și magneziu, sucralfatul.

Tablou clinic

Simptomele clinice produse de bezoari sunt vagi și nespecifice. În marea lor majoritate rămân asimptomatici perioade lungi de timp.

Atunci când devin simptomatici, acuzele clinice depind de masa bezoarului și de efectele pe care le produce asupra motilității și evacuării gastrice.

Simptomatologia se poate manifesta prin: jenă dureroasă epigastrică, balonări, senzație de sațietate precoce, uneori inapetență, scădere ponderală, cefalee. Alteori există o senzație de greutate sau de apăsare epigastrică. Unii pacienți pot prezenta intermitent dureri epigastrice cu caracter colicativ, grețuri și vărsături. Pacienții cu trichobezoar pot prezenta o halenă fetidă.

În unele cazuri s-a semnalat persistența simptomatologiei după rezolvarea chirurgicală, sugerând că acuzele clinice se datorează tulburărilor de motilitate gastrică mai mult decât bezoarului în sine (9).

Diagnostic pozitiv și diferențial

Găsirea în scaun a firelor de păr, a fragmentelor vegetale importante sau a altor fragmente (textile, plastic) poate ajuta semnificativ diagnosticul. Uneori singura modificare obiectivă este tumoarea

epigastrică palpabilă şi atunci trebuie utilizate explorările diagnostice specifice.

Examenul radiologic: radiografia abdominală simplă poate evidenţia o imagine opacă în hipocondrul stâng. Examenul baritat pune în evidenţă formaţiunea tumorală intragastrică mobilă care uneori are un aspect inomogen.

Examenul ecografic evidenţiază masa tumorală intragastrică mobilă, ecogenă, neomogenă, net conturată, fără modificări ale pereţilor gastrici.

Examenul endoscopic este examinarea cea mai performantă. În afara diagnosticului pozitiv al bezoarului, apreciază starea mucoasei gastrice şi exclude prezenţa unei tumori maligne.

Acest tip de diagnostic trebuie să ia în considerare în primul rând patologia gastrică – boala ulceroasă, cancerul gastric, dar şi afecţiunile biliare sau pancreatice care pot coexista cu un bezoar gastric. Datele anamnestice privind obiceiurile alimentare sunt extrem de preţioase.

Evoluţie clinică şi complicaţii

Marea majoritate a cazurilor poate evolua mult timp asimptomatic. Odată ce masa bezoarului creşte, ea poate cauza leziuni de decubit ale mucoasei gastrice cu hemoragii oculte, anemie secundară sau chiar hemoragie digestivă superioară. Rareori pot cauza perforaţii gastrice cu peritonită. Prin fragmentare şi migrare pot cauza ocluzii intestinale.

Tratament

Tratamentul medical

Include o serie de măsuri care vizează fragmentarea sau dizolvarea bezoarului şi eliminarea lui pe cale naturală sau extragerea endoscopică.

Fragmentarea sau dizolvarea bezoarului se poate aplica mai ales în cazul fitobezoarilor.

Se pot folosi produse enzimatice proteolitice, celulolitice sau mucolitice – celulază, lipază pancreatică, acetilcisteină, papaină – care instilate intragastric pot duce la fragmentarea sau dizolvarea bezoarilor.

Prezenţa leziunilor ulcerative ale mucoasei gastrice poate contraindica utilizarea preparatelor proteolitice.

Disoluţia mecanică a bezoarilor foloseşte o serie de instrumente introduse în stomac şi controlate endoscopic – de la pense, anse, sonde cu coşuleţ, până la fragmentarea cu laser sau aplicarea de şocuri ultrasonice extracorporeale (10). Fragmentele obţinute sunt aspirate sau extrase endoscopic sau, dacă sunt suficient de mici, pot fi eliminate pe cale naturală după administrarea unor prokinetice. Există riscul unor leziuni ale peretelui gastric în timpul acestor manevre sau riscul ocluziei intestinale ulterioare prin fragmentele migrate în intestin. Uneori tratamentul endoscopic eşuează din cauza dimensiunilor bezoarului sau mobilităţii lui (11). În ultimii ani s-au introdus mai multe metode terapeutice mai sofisticate, de exemplu litotripsia electrohidraulică ghidată endoscopic, metodă cu care au fost raportate 100% succese terapeutice (12). Au fost create chiar instrumente speciale pentru disoluţia mecanică a bezoarilor – „bezotoame" şi „bezotriptoare" cu care, în una sau mai multe şedinţe asistate endoscopic, pot fi fragmentate şi extrase fragmente mai voluminoase din bezoarii gastrici care nu răspund la terapia de disoluţie enzimatică (13). Aceste metode necesită însă o dotare tehnologică corespunzătoare şi un endoscopist cu multă experienţă. Ca regulă generală, se recomandă extragerea endoscopică a tuturor fragmentelor mai mari de 1 cm pentru a se preveni riscul unei ocluzii intestinale (14).

Tratamentul chirurgical

Va fi rezervat în primul rând cazurilor complicate cu hemoragie, perforaţie cu peritonită sau obstrucţie antropilorică. Trichobezoarul se tratează de regulă chirurgical din cauza dimensiunilor mari la care ajunge, a imposibilităţii disoluţiei mecanice sau prin alte metode, a riscului major de leziuni iatrogene şi infecţie. Odată cu dezvoltarea chirurgiei endoscopice s-au descoperit tehnici care pot fi aplicate şi în cazul trichobezoarilor. Una din aceste tehnici foloseşte de exemplu, o dublă gastrostomie percutană asistată laparoscopic – inserarea a două tuburi groase în stomac permite introducerea instrumentelor de chirurgie laparoscopică în stomac, cu care bezoarul este fragmentat şi apoi extras. Întreaga intervenţie se desfăşoară sub control vizual (15).

Indicaţia operatorie se stabileşte în cazurile în care tratamentul endoscopic sau enzimatic au eşuat. Tratamentul chirurgical are avantajul de a permite extirparea totală a bezoarului într-o singură şedinţă, stabilirea şi corectarea problemelor care au dus la apariţia bezoarului – stenozele piloroduodenale ulceroase, stenozele anastomotice postoperatorii, insuficienţa evacuatorie gastrică postvagotomie (16). Rezultatele operatorii sunt foarte bune, cu o morbiditate şi mortalitate reduse, acestea fiind corelate de obicei cu vârsta şi terenul chirurgical al pacientului şi mai puţin cu amploarea intervenţiei chirurgicale.

Bibliografie

1. Velitchkov NG, Grigorov GI, Losanoff JE, Kjossev KT. Ingested foreign bodies of the gastrointestinal tract: retrospective analysis of 542 cases. World J Surg 1996; 20: 1001-1005.

2. John H, Renner N, Schonenberger R, Harder F. Intestinal drug transport: a surgical problem ? Helvetica chirurgia Acta 1994; 60: 935-938.

3. Vagner EA, Subbotin VM, Davidov MI et al. Surgical policy in gastrointestinal tract foreign bodies. Chirurgia 1999: 24-28.

4. Falandry L, Thery Y. Intragastric foreign bodies. Apropos of an unusual case. J Chir 1995; 132: 45-48.

5. Duda S, Ksel M, Ziemski T et al. Foreign bodies in the digestive tract. Przegl Lek 1996; 53: 94-96.

6. Olah T, Horvath OP, Szendrenyi V, Selmeczi A. Endoscopic and surgical removal of foreign bodies from the upper gastrointestinal tract. Orv Hetil 1993; 134: 345-348.

7. Sandeer RS. Miscellanerus diseases of the stomach. In Yamada T. *Textbook of Gastroenterology* JB Lippincott Comp. Philadelphia, 1995:1543-1554.

8. Tohdo H, Haruma K, Kitadai Y et al. Gastric emptying and bezoars in Japanese. Report of five cases. Dig Dis Sci 1993; 38: 1422-1425.

9. OXFORD Textbook of Surgery on CD-ROM. Edited by Peter J.Morris and Ronald A.Malt Oxford University Press 1996.

10. Huang YC, Liu QS, Guo ZH. The use of laser ignited mini-explosive technique in treating 100 cases of gastric bezoars. Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine 1994; 33: 172-174.

11. Lloyd MN, Baker RJ, Fischer JE. *Mastery of surgery* 3rd edition on CD-ROM Lippincott-Raven Publishers 1996.

12. Kuo JY, Mo LR, Tsai CC et al. Nonoperative treatment of gastric bezoars using electrohydraulic lithotripsy. Endoscopy 1999; 31: 386-388.

13. Wang YG, Seitz U, Li ZL et al. Endoscopic management of huge bezoars. Endoscopy 1998; 30: 371-374.

14. Bruzzese A, Chiarini S, Marchegiani C et al. Endoscopic fragmentation of gastric phytobezoars as a valid alternative, in selected cases, to traditional surgery. G Chir 1997; 18: 485-487.

15. Filipi CJ, Perdikis G, Hinder RA Et al. An intraluminal surgical approach to the management of gastric bezoars. Surg Endosc 1995; 9: 831-833.

16. Robles R, Parrilla P, Escamilla C et al. Gastrointestinal bezoars. Br J Surg 1994; 81: 1000-1001.

VOLVULUSUL GASTRIC

Mircea Cazacu

Volvulusul gastric semnifică modificarea poziției organului, datorită rotației unei porțiuni, în jurul axei longitudinale sau transversale a stomacului. Există două categorii distincte și numeroase forme intermediare, uneori greu de diferențiat.

- volvulusul organo-axial: rotația se produce în jurul unei axe ce unește pilorul cu cardia; marea curbură gastrică se deplasează anterior și superior astfel încât peretele posterior al stomacului va fi poziționat anterior, cu marea curbură superior și mica curbură inferior.
- volvulusul mezenterico-axial: rotația se produce în jurul unei linii care unește centrul marii curburi gastrice cu hilul hepatic. Regiunea antro-pilorică se deplasează spre stânga și în sus, iar peretele gastric posterior devine anterior. Marea curbură gastrică rămâne în poziția sa inferioară. Este o formă mult mai rară decât precedenta.

Mai mult de jumătate din cazuri sunt volvulusuri organo-axiale, aproximativ un sfert sunt mezenterico-axiale, restul sunt forme combinate sau dificil de clasificat. Această clasificare are mai mult o importanță descriptivă și mai puțin una prognostică.

Volvulusul gastric poate fi parțial sau complet. Deși stomacul are pereții foarte bine vascularizați, volvulusul complet poate duce la ischemia și necroza peretelui gastric, mai ales dacă este strâns și se instalează rapid.

Afecțiunea poate să apară la orice vârstă, fiind mai frecventă în jurul vârstei de 50 de ani, cu frecvență aproximativ egală la ambele sexe.

Etiologie

Stomacul are două porțiuni, relativ fixe – porțiunea cardială și porțiunea pilorică, și este atașat de structurile anatomice din jur, prin patru formațiuni conjunctivo-epiploice – gastrofrenică, gastrohepatică, gastrosplenică și gastrocolică. Aceste formațiuni permit stomacului modificări considerabile în formă și poziție. Absența sau laxitatea anormală a acestor formațiuni sunt considerate cauzele cele mai frecvente ale volvulusului gastric (1,2).

Alte condiții favorizante sunt reprezentate de prezența herniilor hiatale, paraliziile diafragmatice, procesele aderențiale, fundoplicaturile efectuate anterior pentru boală de reflux gastroesofagian sau hernii hiatale. Herniile hiatale paraesofagiene sunt de regulă asociate cu volvulusul gastric organo-axial. Stomacul hipoton, plin cu lichid, din stenoza pilorică, poate favoriza apariția volvulusului mezenterico-axial.

Tablou clinic

Depinde de gradul rotației stomacului și de gradul obstrucției gastrice. Volvulusul gastric se poate prezenta cu tabloul clinic al unui abdomen acut, sau ca o afecțiune cronică recurențială.

Volvulusul acut reprezintă o urgență chirurgicală. Debutul este brusc, cu dureri intense în hipocondrul stâng, grețuri și imposibilitatea de a voma. Apare distensia progresivă a abdomenului superior, în timp ce abdomenul inferior rămâne suplu și moale.

Atunci când stomacul volvulat se găsește intratoracic, semnele abdominale pot fi minime.

La percuție există timpanism, durerea la palpare este inițial minimă. Există o triadă constând în grețuri, distensie epigastrică și imposibilitatea de a introduce o sondă nazogastrică, în prezența căreia diagnosticul de volvulus gastric acut este foarte posibil. În evoluție se poate produce obstrucția vasculară, infarctul gastric, perforație, peritonită, șoc toxicoseptic. Mortalitatea poate ajunge la 50% (3,4,5).

Volvulusul gastric cronic este mult mai frecvent decât cel acut. Tabloul clinic este în general necaracteristic, fiind adeseori descoperit cu ocazia unei radiografii pulmonare sau a unui examen baritat. Pacientul poate prezenta, permanent sau intermitent, o senzație vagă de disconfort epigastric, uneori chiar dispepsie cu caracter ulceros sau biliar (6,7).

Angularea joncțiunii esogastrice poate cauza disfagie. Pacientul poate acuza senzația de distensie epigastrică postalimentară, uneori urmată de grețuri și vărsături. Alteori pacientul poate acuza durere epigastrică, eructații, senzație de plenitudine epigastrică, uneori chiar o formațiune palpabilă. Simptomele apar de obicei după o masă copioasă, au perioade variate de timp și apoi dispar spontan. Dacă pacientul înghite mult aer sau lichide, stomacul torsionat nu poate fi evacuat prin eructații sau vărsături, iar pacientul elimină doar cantități variabile de salivă înghițită. Uneori simptomele pot fi ameliorate prin schimbarea poziției sau provocarea vărsăturilor.

Diagnostic pozitiv și diferențial

Examenul radiologic furnizează elemente caracteristice în volvulusul mezenterico-axial. În clinostatism stomacul are o formă sferică. În ortostatism se observă două niveluri hidroaerice – unul inferior corespunzător regiunii fundice și unul superior corespunzător regiunii antrale. Aceste modificări pot fi detectate și pe radiografia pulmonară. Concomitent, mai pot fi descoperite hernii hiatale, eventrații diafragmatice.

CT poate de asemenea detecta, incidental, volvulusul gastric sau hernia hiatală.

Volvulusul organo-axial este mult mai dificil de evidențiat la radiografia simplă sau la examenul baritat. Modificările detectabile sunt un stomac în poziție orizontală și un singur nivel hidroaeric. La cazurile cu grad mare de rotație se observă trecerea dificilă a bariului prin zona de torsiune, dilatarea marcată a porțiunii superioare a stomacului, absența aerului în duoden și jejun.

Afecțiunile care intră în discuție, în cadrul diagnosticului diferențial al volvulusului gastric acut sunt infarctul miocardic, pancreatita acută, ulcerul gastroduodenal perforat, colecistita perforată.

Simptomatologia clinică a volvulusului gastric cronic poate mima dilatația gastrică acută, stenoza pilorică, boala ulceroasă sau afecțiunile biliare.

Tratament

Volvulusul gastric acut reprezintă o urgență chirurgicală. Intervenția chirurgicală trebuie efectuată înaintea apariției modificărilor de ischemie, necroză și perforație gastrică. Stomacul este adus în poziție normală, iar dacă există modificări de necroză ale peretelui, aceasta se excizează. Uneori sunt necesare rezecții gastrice de diferite întinderi sau chiar gastrectomia totală.

Scopul intervenției chirurgicale este, în afară de reducerea volvulusului, prevenirea recurenței acestuia. Acest lucru se realizează prin procedeele de gastropexie – ancorarea stomacului la structurile fixe din jur – peretele abdominal anterior, diafragm. În același timp vor fi corectate defectele anatomice care favorizează volvularea stomacului – herniile hiatale voluminoase, eventrațiile diafragmatice (8,9,10).

La pacienții cu risc chirurgical crescut se poate încerca reducerea endoscopică a volvulusului – prin mișcări de rotație ale endoscopului și insuflarea de aer se poate uneori obține devolvularea, dar nu se poate preveni recurența afecțiunii.

Se mai pot utiliza, în scopul prevenirii recurenței, gastrostomiile percutane endoscopice temporare – una antrală și una la nivelul regiunii fundice (11,12,13,14).

În cazul volvulusului cronic, indicația operatorie va fi în funcție de intensitatea simptomatologiei clinice. Intervenția chirurgicală va fi indicată atunci când acuzele clinice sunt supărătoare și nu cedează la măsurile de igienă alimentară, atunci când volvulusul apare în condițiile unei hernii hiatale voluminoase – în aceste cazuri riscul unor complicații evolutive – strangularea, perforația sau hemoragia masivă – este apreciabil.

La pacienții oligosimptomatici indicația terapeutică este mult mai dificilă. Tratamentele propuse includ o largă paletă de procedee, începând cu igiena alimentației, acupunctura, procedeele endoscopice. Succesul acestor metode sugerează că o parte din pacienți poate evolua favorabil și fără intervenție chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Uc A, Kao SC, Sanders KD, Lawrence J. Gastric volvulus and wandering spleen. Am J Gastroenterol 1998; 93:1146-1148.

2. Benoit L, Goudet P, Cougard P. Acute intraabdominal gastric volvulus in adults. Defect of dorsal mesogastrium fusion. Ann Chir 1997; 51: 379-381.

3. Alamowitch B, Christophe M, Bourbon M et al. Paraesophageal hiatal hernia with acute gastric volvulus. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 271-274.

4. Godshall D, Mossallam U, Rosenbaum R. Gastric volvulus: case report and review of the literature. J Emerg Med 1999; 17: 837-840.

5. Farag S, Fiallo V, Nash S, Navab F. Gastric perforation in a case of gastric volvulus. Amer J Gastroenterol 1996; 91:1863-1864.

6. Lawal D, Adejuyigbe S, Oluwole S, Adetiloye B. Gastric volvulus in Nigerian patients: report of four cases. East Afr Med J 1997; 74: 596-599.

7. Schaefer DC, Nikoomenesh P, Moore C. Gastric volvulus: an old disease process with some new twists. Gastroenterologist. 1997; 5: 41 - 45.

8. Adebamowo CA, Wahab TA, Ladipo JK. Gastric volvulus: a report of four cases.West Afr J Med 1996; 15:126-131.

9. Ogunbiyi OA. Gastric volvulus: more common than previously thought ?. Afr J Med Med Sci 1994; 23:379-84.

10. Mosca F, Consoli A, Vecchio R et al. A rare association: antral neurinoma with gastric volvulus. Minerva Chir 1997; 52: 93-96.

11. Benoit L, Goudet P, L'Helgouarc JL, Cougard P. Intra-abdominal gastric volvulus. An indication for gastropexy through laparoscopy. Hepatogastroenterology 1999; 46:2718-2720.

12. Tsang TK, Johnson Y, Pollack J, Gore RM. Use of single percutaneous endoscopic gastrostomy in management of gastric volvulus in three patients. Dig Dis Sci 1998; 43:2659-2665.

13. Kuwano H, Hashizume M. Ohta M. et al. Laparoscopic repair of a paraesophageal hiatal hernia with gastric volvulus. Hepatogastroenterology 1998; 45: 303-306.

14. Ejstrud P, Jensen FS. Chronic volvulus of the stomach. Ugeskr Laeger 1995; 157:55-56.

RUPTURA STOMACULUI

Mircea Cazacu

Termenul de ruptură netraumatică se referă la acea situație în care ruptura apare într-o zonă a peretelui gastric care nu conține nici un proces patologic. A mai fost denumită și ruptură spontană, termen inexact, pentru că ruptura gastrică nu este niciodată spontană. Mai corect ar fi termenul de „ruptură neașteptată" (1).

Dimensiunile leziunii sunt variate, de la câțiva cm, la mai mult de 15 cm. Există edem, hemoragie, necroza stratului muscular, dar lipsesc elementele inflamatorii. Leziunea începe la nivelul mucoasei, apoi se produce disecția straturilor profunde și, în cele din urmă, leziunea seroasei, care este mult mai mare decât cea a mucoasei.

Deși peretele gastric este bogat vascularizat, ischemia și infarctizarea peretelui gastric pot apărea atunci când presiunea intragastrică o depășește pe cea venoasă. Uneori ruptura peretelui se produce într-o astfel de arie necrotică.

Etiologie

Traumatismele gastrice

Stomacul este relativ rezistent la ruptură. Este un organ mobil și distensibil, situat profund în abdomen și protejat de coaste și ficat. Rupturile gastrice în cursul contuziilor abdominale sunt rare, sub 2%, dar sunt de gravitate crescută întrucât simptomatologia poate fi mascată de prezența leziunilor viscerale asociate (2). Ele pot să apară în cursul unor eforturi mari de tuse, în timpul accesele epileptice, la tentativele de a ridica greutăți mari. Ruptura se poate produce prin strivirea stomacului pe coloana vertebrală de către centura de siguranță a automobilului. De asemenea, se pot produce rupturi gastrice în cursul endoscopiei diagnostice sau terapeutice, electro- sau fotocoagularea reprezentând agentul traumatizant. O categorie particulară o reprezintă rupturile gastrice apărute în cursul unor manopere terapeutice cum sunt: resuscitarea cardiorespiratorie (2% dintre cazurile comunicate) sau manopera Heimlich (3,4).

Supradistensia gastrică

Musculatura gastrică are o enormă capacitate de relaxare odată cu creșterea volumului gastric. În plus, stomacul se apără de supradistensie prin evacuarea conținutului fie prin pilor, fie prin cardie, cu condiția ca acestea să fie permeabile. Obstrucțiile celor două căi de evacuare pot fi reprezentate de tumori stenozante ale joncțiunii esogastrice, tumori obstructive antro-pilorice, duodenale, pancreatice, fundoplicaturile prea strânse, stenozele duodenale congenitale. Uneori, în caz de supradistensie gastrică, se poate produce angularea joncțiunii esogastrice sau a celei piloroduodenale, realizându-se o obstrucție funcțională ce poate avea ca efect ruptura gastrică. Supradistensia se mai poate produce în cursul oxigenoterapiei, respirației gură la gură urmată de masaj cardiac, insuflației accidentale a stomacului în cursul anesteziei. S-au citat cazuri de supradistensie prin fermentația alimentelor reținționate în stomac, în cazul hemoragiilor gastrice, în cursul lavajului gastric prin intermediul sondei de tamponament a varicelor esofagiene, în cazurile de hidrocuție. Inclusiv administrarea de bicarbonat de sodiu după o masă copioasă plus alcool poate duce la supradistensia

și ruptura gastrică. O categorie aparte reprezintă cazurile cu accidente apărute în cursul activității subacvatice autonome la care se poate produce înghițirea accidentală a oxigenului și supradistensia gastrică prin decompresiune bruscă (5).

Ruptura gastrică are sediul la nivelul micii curburi în mai mult de jumătate din cazurile în care cauza este supradistensia gastrică. Mult mai rar, ruptura se produce la nivelul marii curburi sau a fețelor gastrice.

Hiperemeza

Hiperemeza poate să apară în timpul travaliului sau imediat post-partum, în stenoza pilorică, după administrarea de vomitive, în cazul unor afecțiuni psihice însoțite de bulimie. Ruptura gastrică este localizată mai ales pe marea curbură sau la nivelul regiunii fundice. Leziunea începe în jumătatea superioară a stomacului și se termină în apropierea hiatusului esofagian. Acest tip de leziune pare să fie asociată obligatoriu cu hernierea stomacului în torace, existând în felul acesta un gradient de presiune evident între porțiunea intraabdominală și cea intratoracică a stomacului. În timpul efortului de vărsătură acest gradient poate provoca ruptura peretelui gastric (6).

Ruptura aparent spontană

Apare în afara unei cauze evidente, dar, de cele mai multe ori, în prezența unor condiții patologice asociate, mai ales la pacienții pediatrici (7).

Tablou clinic

Pacientul poate recunoaște ingestia unor cantități mari de alimente, ingestia de bicarbonat de sodiu, afecțiuni gastrice preexistente, vărsături. Unii pacienți acuză senzația de arsură epigastrică.

Debutul este brusc, cu durere epigastrică atroce, dispnee, distensie abdominală și alterarea rapidă a stării generale. Uneori este prezentă tetralogia caracteristică:

- distensie abdominală;
- stare de șoc;
- emfizem subcutanat;
- semne fizice de peritonită difuză.

Emfizemul subcutanat, atunci când există, se produce prin trecerea aerului prin retroperitoneu, mediastin și până în regiunea cervicală. Șocul este cauzat de iritația peritoneală, hemoragie și pneumoperitoneul compresiv care scad întoarcerea venoasă. Este în general rezistent la terapia volemică.

Diagnostic diferențial

Va include toate situațiile de abdomen acut peritonitic:

- ulcerul gastroduodenal perforat;
- apendicita acută perforată;
- pancreatita acută necrotico-hemoragică;
- infarctul intestino-mezenteric;
- ruptura colecistului sau a splinei, mai ales în cazul politraumatismelor;
- ruptura esofagului;
- cancere digestive superioare perforate.

Pentru confirmarea diagnosticului se vor folosi în urgență doar puține investigații datorită stării grave a pacientului:

- radiografia abdominală evidențiază pneumoperitoneul;
- ecografia abdominală evidențiază aer și lichid în peritoneu.

Evoluție și complicații

Fără tratament chirurgical mortalitatea este 100%. Mortalitatea operatorie este oricum foarte ridicată, depășind 60%. Decesul se produce ca urmare a peritonitei, șocului septic, insuficienței respiratorii prin embolie gazoasă, hemoragiei interne, insuficienței organice pluriviscerale. Se pare că mortalitatea este proporțională cu dimensiunile rupturii și situația stomacului restant.

Tratament

Este exclusiv chirurgical, sub protecția tratamentului intensiv și agresiv al șocului. Se vor extirpa zonele necrotice ale stomacului, iar apoi refacerea integrității organului se va face prin simpla sutură a breșei sau prin rezecția zonei afectate și refacerea cotinuității digestive prin una din anastomozele clasice. Există și situații în care numai gastrectomia totală poate asigura succesul terapeutic. Concomitent, se vor rezolva leziunile obstructive ale zonelor cardială și pilorică. Lavajul și drenajul peritoneal multiplu sunt obligatorii. De asemenea, este obligatoriu tratamentul cu antibiotice cu spectru larg.

O atenție specială trebuie acordată pacienților politraumatizați, la care este posibilă apariția unor leziuni secundare prin devascularizare, ischemie și necroză la intervale de 48-72 de ore de la intervenția chirurgicală. Aceste modificări patologice sunt de obicei inaparente la controlul cavității abdominale în condiții de urgență și pot evolua silențios în perioada imediat postoperatorie, determinând o mortalitate de peste 75% (8).

Bibliografie

1. Lloyd M. Nyhus, Robert J. Baker, Josef E. Fischer Mastery of surgery 3rd edition on CD-ROM Lippincott-Raven Publishers 1996.

2. Pikoulis E, Delis S, Tsatsoulis P et al. Blunt injuries of the stomach. Eur J Surg 1999; 165(10):937-9.

3. Reiger J, Eritscher C, Laubreiter K et al. Gastric rupture – an uncommon complication after successful cardiopulmonary resuscitation: report of two cases. Resuscitation. 1997; 35(2):175-8.

4. Majumdar A, Sedman PC. Gastric rupture secondary to successful Heimlich manoeuvre. Postgrad Med J 1998; 74 (876) : 609-10.

5. Tedeschi U, D'Addazio G. Scordamaglia R et al. Stomach rupture due to barotrauma (a report of the 13th case since 1969) Minerva Chir 1999; 54(7-8):509-12.

6. Yamada T.Textbook of Gastroenterology. Second edition on CD-ROM Lippincott-Raven Publishers 1996.

7. Adachi Y, Takamatsu H, Noguchi H et al. Spontaneous rupture of the stomach in preschool age children: a report of two cases Surg Today 1998; 28(1): 79-82.

8. OXFORD Textbook of Surgery on CD-ROM. Edited by Peter J. Morris and Ronald A. Malt Oxford University Press 1996.

IV

INTESTINUL SUBȚIRE

ONTOGENEZA ȘI ANATOMIA INTESTINULUI SUBȚIRE

Francisc Grigorescu Sido

Ontogeneză

Intestinul se dezvoltă din endoderm (epiteliul mucoasei), mezoderm (restul straturilor) și ectoderm (plexurile nervoase).

În săptămâna a 3-a de dezvoltare se închide corpul embrionar și, din disc embrionar, devine embrion cu corp cilindric. Ca urmare a acestui fapt, endodermul va fi încorporat în interiorul corpului embrionar și va alcătui intestinul primitiv *(arhenteronul)* (fig. 1).

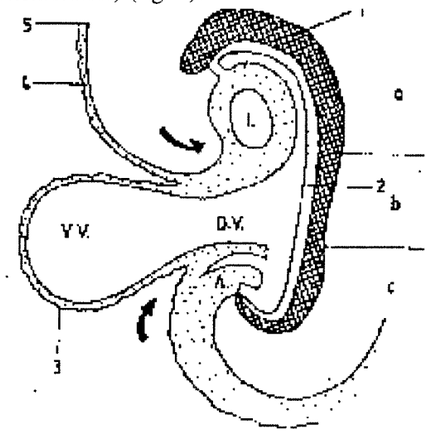


Fig. 1. Intestinul primitiv la un embrion de 4 săptămâni: 1. Ectoderm. 2. Intestinul primitiv sau arhenteronul. a. proenteron (intestin anterior). b. mezenteron (intestinul mijlociu). c. metenteron (intestinul posterior). 3. Vezicula vitelină învelită în splanhnopleură. 4. Somatopleură. 5. Membrana amniotică. I. InimaVV. Vezicula vitelină. DV. Duct vitelin.

Intestinul primitiv este separat cranial de stomodeum prin *membrana bucofaringiană* și caudal, de proctodeum, prin *membrana cloacală*. În această etapă arhenteronul are 3 segmente: *proenteron, mezenteron* (legat de vezicula vitelină prin ductul vitelin) și *metenteron*. Acestea vor evolua în strânsă legătură cu pediculii lor vasculari: *trunchiul celiac,* pentru proenteron, *artera mezenterică superioară,* pentru mezenteron, și *artera mezenterică inferioară* și ramuri din iliaca internă, pentru metenteron.

Din proenteron se dezvoltă esofagul, stomacul și duodenul preampular, mezenteronul generează duodenul postampular, jejunileonul și intestinul gros, până la jumătatea sa, aproximativ, iar metenteronul va da naștere restului intestinului gros și părții superioare a canalului anal; partea sa inferioară derivă din proctodeum.

În această fază timpurie arhenteronul este format din endoderm, mezoderm splanhnopleural și mezoteliu la suprafață (peritoneul). Acestea se vor diferenția spre straturile cunoscute ale intestinului (1,2,3).

Arhenteronul, tub uniform calibrat și rectiliniu, va crește mult și rapid în dimensiuni, depășind ritmul de creștere al pereților trunchiului. Ca urmare a acestui fapt, ansa intestinală primitivă herniază în baza cordonului ombilical (săptămâna 6).

Ansa are un braț proximal (descendent) și unul distal (ascendent), cu mugurele cecal schițat pe partea inițială a acestuia (fig. 2).

Convexitatea ansei se continuă cu un duct vitelin mult subțiat. Brațul proximal, prin creștere, va prezenta numeroase anse mai mici, apoi spre

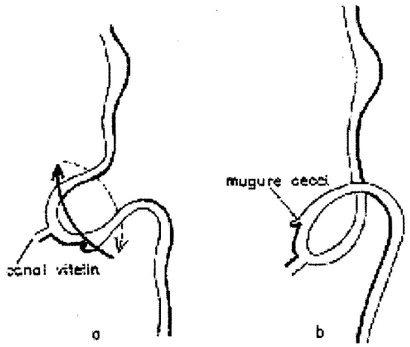


Fig. 2. Etape evolutive în dezvoltarea arhenteronului:. a. Ansa intestinală primitivă herniată în baza cordonului ombilical (hernia fiziologică – există între săptămânile 5-10 ale dezvoltării); b. Răsucirea ansei intestinului primitiv pe măsura reintegrării sale în cavitatea abdominală.

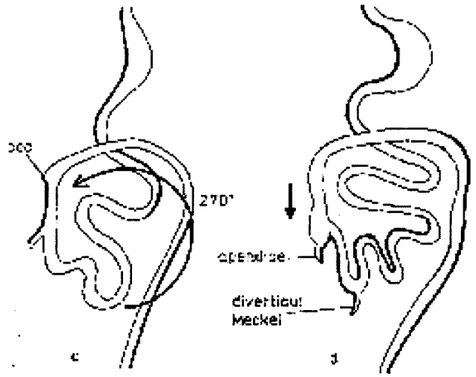


Fig. 3. Stadii mai avansate ale morfogenezei și rotării intestinului după reintegrarea sa în cavitatea abdominală.

săptămâna a 10-a, intestinul herniat se va reîntoarce în abdomen. În cursul întoarcerii sale, intestinul se va roti cu 270° în direcție contrară acelor de ceasornic, în jurul unui ax sagital, astfel încât cecul va ajunge subhepatic. Apoi, acesta va descinde spre fosa iliacă dreaptă, unde se va localiza definitiv (4,5) (fig. 3). Odată cu răsucirea intestinului, se modifică și mezenterul său dorsal, astfel apărând fascii de coalescență (Treitz și Told) și mezouri pentru jejunileon, colon transvers și sigmoid.

Rectul se dezvoltă din cloacă și proctodeum. În săptămânile 5-7, evoluează un sept mezodermal uro-rectal (pintenele cloacal Wolff), care va separa cloaca într-o porțiune ventrală – sinusul urogenital – și una dorsală – sinusul anorectal. Din sinusul anorectal se dezvoltă rectul și partea proximală a canalului anal (până la linia pectinată), iar restul canalului anal provine din proctodeum. Membrana anală (cloacală) se resoarbe în săptămânile 8-10.

Histogeneza straturilor intestinului pornește de la endoderm și mezodermul splanhnic.

Endodermul va prolifera la început și va ocupa întregul lumen intestinal, apoi se va resorbi și intestinul devine cavitar (lumenul intestinal). Endodermul va genera epiteliul mucoasei și glandele, iar mezodermul va edifica țesutul conjunctiv, stratul muscular, vasele și peritoneul.

Vilozitățile intestinale apar într-o succesiune cranio-caudală, între săptămânile 9-12, populând tot intestinul. Ele vor dispărea în intestinul gros și vor rămâne doar în cel subțire, după săptămâna 24 (5,6).

În duoden, glandele Brunner apar în săptămâna 15. În săptămâna 16 apar și glandele sau criptele Lieberkühn, ale căror celule se vor contura și diferența, până în săptămâna 20. Între săptămânile 14-18 pot fi identificate și celulele enteroendocrine.

Anatomie

Intestinul este cel mai lung segment al tubului digestiv, fiind întins între pilor (stomac) și anus. După diametru, intestinul se împarte în intestin subțire și gros. Intestinul subțire are ca subdiviziuni: duodenul, jejunul și ileonul (7).

Duodenul

Prima porțiune a intestinului subțire are 20-25 cm lungime, fiind cea mai largă și mai fixă parte a sa. Are formă de semicerc cu concavitatea spre stânga, care cuprinde capul pancreasului și părțile terminale ale ductelor biliopancreatice (7,8) (fig. 4).

Se întinde între pilor și unghiul duodenojejunal și este situat profund, în totalitate supraombilical. Între cele patru porțiuni ale sale (superioară-orizontală-descendentă, orizontală și ascendentă), există flexurile duodenală superioară, inferioară și duodenojejunală. Duodenul are raporturi mai importante cu: mezocolonul transvers (partea supra- și submezocolică), capul pancreasului (potcoava duodenală), arcadele vasculare pancreaticoduodenale (în concavitatea duodenului), ficat, vezicula biliară, pedicului hepatic (prima porțiune), ductele coledoc și pancreatice, rinichiul drept, colon și mezocolon transvers, jejunileon (a doua parte), coloana vertebrală, vena cavă inferioară, aorta abdominală, pancreasul, vasele mezenterice superioare (a treia parte), coloana vertebrală, aortă, rinichiul stâng, corpul pancreasului, ligamentul sau mușchiul lui Treitz (a patra parte și, respectiv, unghiul duodeno-jejunal) (7, 9).

Fig. 4. Variante de formă a duodenului (4, 8).

Arterele care irigă duodenul provin din trunchiul celiac (din artera gastrică dreaptă, artera supraduodenală, artera gastroepiploică dreaptă și arterele pancreaticoduodenale superioare) și artera mezenterică superioară (arterele pancreaticoduodenale inferioare).

Venele însoțesc arterele și drenează spre vena portă.

Limfaticele se îndreaptă spre nodurile hepatice și celiace.

Nervii provin din plexul celiac (vegetativ simpatic și parasimpatic).

Jejunul și ileonul

Întins de la unghiul duodenojejunal la valvula ileocecală, ocupă părțile centrală și inferioară a cavității abdominale și se dispune sub forma unor anse (jejunul – 2/5 proximale – orizontale, ileonul – restul 3/5 – verticale), având unele anse și în pelvis. Este un organ tubular intraperitoneal, mezenterial, deci cu mare mobilitate. Are o lungime de 4-7 m, iar diametrul descrește treptat spre capătul terminal (de la 4 cm la 3,5 cm). Peretele, mai gros la jejun, se subțiază treptat la ileon. Jejunileonul fiind localizat în spațiul visceral al cavității peritoneale (dorsal de omentul mare), vine în raport cu porțiunile cadrului colic și o serie de organe retroperitoneale (vasele mari, coloana vertebrală, polul inferior al rinichilor, ureterele, lanțul simpatic paravertebral etc.). Arterele provin din ramurile jejunoileale ale arterei mezenterice superioare. Acestea realizează 2-3 generații de arcade anastomotice, apoi arterele drepte vor aborda marginea mezenterică a intestinului subțire și vor iriga pereții acestuia.

Venele însoțesc arterele și drenează în vena portă.

Limfaticele: limfa din chiliferul central trece în corion, unde formează rețeaua mucoasă, apoi, succesiv, se drenează spre rețeaua submucoasă, intramusculară, subseroasă și se îndreaptă spre marginea mezenterică a jejunileonului. În mezenter există 100-200 noduri limfatice care vor drena spre trunchiul intestinal și apoi *cisterna* chyli a lui Pequet.

Nervii provin din plexul celiac și aorticomezenteric.

Mezenterul este o dublă lamă peritoneală care ancorează jejunileonul de peretele abdominal posterior. Rădăcina sa este întinsă oblic de la unghiul duodenojejunal (la stânga vertebrei L2) la valvula ileocecală (fosa iliacă dreaptă). Marginea liberă (intestinală) este lungă, sinuoasă și conține jejunileonul. Mezenterul conține între foițele sale, într-o importantă masă grăsoasă, vasele mezenterice superioare, nervii, numeroase noduri și vase limfatice.

Configurația interioară a intestinului subțire

La nivelul duodenului, ductele biliare și pancreatice se deschid pe fața medială a porțiunii a doua, după ce îi străbat oblic peretele. Ductele coledoc și pancreatic principal (Wirsung) se unesc și formează ampula duodenală mare, hepatopancreatică sau a lui Vater. Partea distală a acestor două canale se deschide pe vârful papilei duodenale mari, situată la 8-10 cm de pilor. Ductul pancreatic accesor (Santorini) se deschide pe papila duodenală mică, la aproximativ 2 cm proximal de papila mare (7,10).

Suprafața de contact cu conținutul și de absorbție a intestinului subțire este mărită de reliefuri ale mucoasei, ca: valvulele conivente (Kerkring), vilozități și microvilozități. Plicile mucoasei și vilozitățile sunt mai mari și mai numeroase în jejun și se diminuează sau chiar dispar, în ileonul terminal.

Structura intestinului subțire

Peretele intestinului subțire este format din 4 straturi, dispuse de la suprafață spre profunzime: stratul seros, muscular, submucos și mucoasa.

Stratul seros este reprezentat de peritoneul visceral, care are un strat superficial, mezoteliu și un strat subseros de țesut conjunctiv lax.

Stratul muscular (musculara externă), mai gros în intestinul proximal, este format dintr-o lamă superficială, mai subțire, de fibre musculare netede longitudinale și o lamă profundă, mai groasă, de fibre musculare netede dispuse circular.

Modul de aranjare a miocitelor și raporturile dintre ele favorizează motricitatea intestinală. Între două miocite există contacte „sparte" *(gap junctions)* care permit cuplări electrice (pace-maker) între ele, astfel că acestea vor putea acționa ca un sincițiu electric (6,11). Între cele două lame musculare se localizează și plexul ganglionar mienteric al lui Auerbach.

Stratul submucos este format din țesut conjunctiv lax, vase sangvine, limfatice și nervi (plexul submucos a lui Meissner). În submucoasă se extind glandele acinoase Brunner, caracteristice duodenului.

Stratul mucos este gros și bine vascularizat în intestinul subțire proximal, dar mai subțire și slab vascularizat în cel distal. Suprafața sa este plicaturată (plicile Kerkring), prezintă vilozități intestinale și orificii punctiforme ale glandelor intestinale (cripte Lieberkühn).

Structural, mucoasa are 3 straturi, care, de la suprafață spre profunzime, sunt:

Musculara mucoasei (musculara internă);

Lamina propria, un strat al țesutului conjunctiv (ce conține plasmocite, limfocite, eozinofile, macrofage, mastocite, fibroblaste) și chiar câteva celule musculare netede, precum și fibre de colagen reticulare și elastice. Aici sunt prezente, de asemenea, fibre nervoase nemielinizate, arteriole și capilare, care continuă arterele submucoasei, capilare venoase care drenează spre plexul submucos și chiliferele centrale vilozitare, care drenează spre plexul limfatic submucos (10).

Limfocitele din lamina propria, ca și cele dispuse între celulele epiteliului, sunt predominant de tip „T" CD_8.

Plasmocitele intestinale produc toate categoriile de imunglobuline, dar în special IgAs (11).

Foliculii limfatici sunt mici conglomerate de limfocite prezente în mucoasă și submucoasă, răspândite în intestin. Plăcile Peyer conțin celule epiteliale specializate (celule M), care acoperă celulele limfoide și permit trecerea antigenilor luminali în mucoasă. Zona centrală a foliculilor conține un mare număr de celule „B" precursoare care se divid activ. Zona interfoliculară este populată predominant de limfocite „T".

Epiteliul este stratul cel mai profund al mucoasei, care acoperă vilozitățile, foliculii limfatici și căptușește criptele. Venind în contact cu conținutul intestinal, el formează o triplă barieră – anatomică, chimică (mucus, glicocalix) și imunologică (limfocite, IgA etc.) – și între lumen și mediu intern are rol în digestia și absorbția nutrimentelor și în apărare (6,9,11).

Vilozitățile și criptele reprezintă unități de bază structurale și funcționale ale intestinului subțire (fig. 5).

Vilozitatea reprezintă structural un ax de țesut reticular care conține vase limfatice (chiliferul central), vase de sânge, nervi și fibre musculare netede, toate acoperite de un epiteliu cilindric simplu, dispus pe o membrană bazală.

Miocitele, care continuă musculara mucoasei, se dispun în jurul chiliferului central, de la bază la vârful vilozității. Ele se atașează la membrana bazală și la peretele chiliferului. Contracția mito-

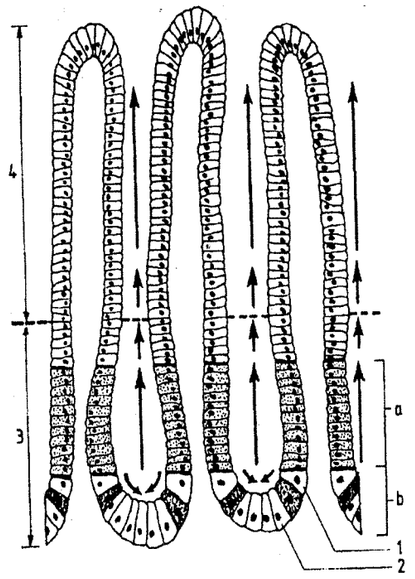


Fig. 5. Tipuri celulare în criptele și vilozitățile intestinale ale intestinului subțire (după I. Gordon, 1989 – cit. 10). 1. Celulă stem. 2. Celulă Paneth. 3. Criptă. 4. Vilozitate. A. Ritm de proliferare mai mare – 13 ore. B. Ritm de proliferare mai mic – 26 ore.

citelor determină mișcări vilozitare, modificări ale formei lor, care favorizează absorbția unor substanțe și drenarea chiliferului.

Glandele intestinale, tubuloase simple (criptele Lieberkühn) și ramificate (Brunner) sunt dispuse printre vilozități și se deschid la baza acestora. Peretele lor subțire constă dintr-un epiteliu cilindric simplu dispus pe o membrană bazală înconjurată de un bogat plex capilar.

Epiteliul mucoasei intestinale conține o varietate de celule cu particularități citologice și funcționale importante. Acestea sunt: celule sușe, nediferențiate, enterocite absorbante, Paneth, enteroendocrine, caliciforme, caveolate și celule M (6,10,11).

Celulele epiteliale posedă unele particularități biologice: ele prezintă un ciclu evolutiv, o dispunere topografică particulară și o polaritate funcțională.

Ciclul evolutiv este caracterizat prin geneza, viața și moartea enterocitelor. Celulele sușe, nediferențiate, pluripotente, se localizează în fundul criptelor. Ele proliferează (mitoze asimetrice), migrează spre orificiul de deschidere al criptelor, apoi urcă spre vârful vilozităților unde mor și se exfoliază. În drumul urmat, celulele se diferențiază, trecând prin forme intermediare (orificiul

criptelor) spre forma lor matură (epiteliul vilozității). Diferențierea constă în echiparea organitică, enzimatică și definitivarea morfofiziologiei celulare (6,11).

Enterocitele prezintă diferențe evolutive și morfofuncționale între ele, nu numai după un gradient transversal cripte-vilozități, ci și de-a lungul unui ax longitudinal al intestinului, de la duoden spre intestinul gros. Aceste aspecte duc la concluzia că în diferite locuri ale intestinului există mecanisme moleculare regionale reglatoare ale diferențierii celulare. Polaritatea funcțională a enterocitelor mature, de la apex spre bază, este menținută datorită echipării organitice și enzimatice ale acestora și este bine reglată, dar mecanismul acesta nu este suficient cunoscut (6, 10).

Celulele fixe stem (sușe, nediferențiate, pluripotente), localizate în criptele Lieberkühn, dau prin proliferare celule fiice, care se deplasează spre vilozități. Celulele nediferențiate prezintă la polul apical un număr redus de microvili, neregulați, o placă terminală *(„terminal-web")* slab dezvoltată, un nucleu bazal și numeroși ribozomi și polizomi, dar puțin reticul endoplasmatic și mitocondrii.

Enterocitele absorbante adulte (cilindrice) sunt cele mai numeroase și mai importante din punct de vedere funcțional.

Microscopul optic permite evidențierea, la nivelul polului apical, a unei „margini în perie" de aproximativ 1 micron grosime. Membrana plasmatică laterală prezintă complexe joncționale intercelulare și desmozomi răspândiți spre partea apicală. Nucleul este ovalar, clar și localizat bazal. Este prezent reticulul endoplasmatic granular și agranular, mitocondriile sunt răspândite în citoplasmă, iar aparatul Golgi este dispus între nucleu și placa terminală a regiunii apicale (6,10,11).

La microscopul electronic, polul apical al enterocitelor (marginea în perie) apare format din microvilozități (1μm lungime și 0,1μm grosime) care măresc mult suprafața de absorbție a intestinului (de 600 de ori). În axul unei vilozități există filamente de actină întinse de la vârf la baza acesteia, unde vin în contact cu placa terminală, o rețea densă de filamente de miozină dispuse perpendicular pe axul microvililor și inserată lateral pe membrana celulară în zona joncțiunilor intermediare *(zonula adherens).* Filamentele microvililor și ale plăcilor terminale constituie un citoschelet al marginii în perie, care conferă un grad de fermitate regiunii apicale și constituie suportul structural pentru mișcările microvililor care facilitează absorbția (6,7,11,13) (fig. 6).

Suprafața luminală a microvililor este acoperită de un strat continuu, filamentos, de glicoproteine, glicocalixul, ferm atașat de membrana plasmatică putând fi considerat ca o parte integrantă a microvililor, cu care realizează un complex structural, cu rol important în digestie și absorbție (fig. 7).

La nivelul marginii în perie au putut fi identificate enzime (dizaharidaze, peptidaze, fosfataze alcaline), sisteme transportatoare și receptori (6, 9,11).

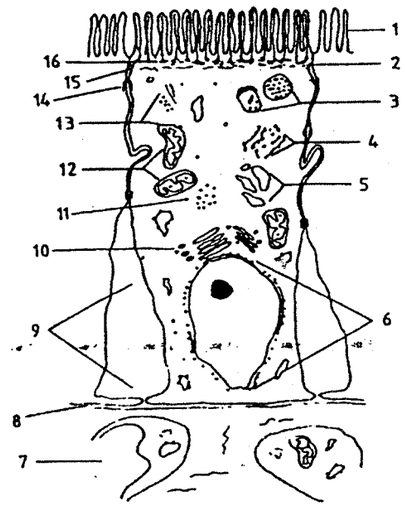


Fig. 6. Celulă intestinală absorbantă matură (după J. S. Trier și C. E. Rubin) 1. Microvili. 2. Placa terminală. 3. Lizozomi. 4. Reticul endoplasmatic granular. 5. Reticul endoplasmatic neted. 6. Nucleu. 7. Lamina propria. 8. Membrana bazală. 9. Spațiu intercelular laterobazal. 10. Aparatul Golgi. 11. Ribozomi liberi. 12. Mitocondrii. 13. Microtubuli. 14. Desmozomi *(macula adherens).*15. *Zonula adherens.* 16. *Zonula occludens (tight junction).*

Partea laterală a membranei celulare prezintă complexe joncționale, structuri membranare apicolaterale, imediat după baza microvililor, de jur împrejurul celulei, unde spațiul intercelular este mult îngustat. Pot fi identificate, în ordine apicobazală, trei structuri membranare și intermembranare: *tight junction* (fosta *zonula occludens), intermediate junction (zonula adherens)* și *macula adherens* (cu desmozomi). Complexele joncționale au un rol important în menținerea polarității funcționale a celulei, atât pentru ruta transcelulară, cât mai ales pentru calea paracelulară (intercelulară).

În regiunea bazocelulară există largi spații intercelulare trunchiulare pe secțiune, cu rol important în transportul chilomicronilor.

În spațiile dintre celulele vilozităților intestinale pot fi observate și limfocite intraepiteliale și un mic număr de limfocite NK, după agresiuni

virale. Aceste celule atestă rolul de barieră imunologică a epiteliului intestinal.

Celulele Paneth au formă piramidală, sunt numeroase și localizate în părțile profunde ale criptelor intestinale, în special în duoden. Funcția celulelor Paneth nu este certă, dar este evident că ele secretă lizozim și substanțe antibacteriene (defensina 5 și 6 cu 30, respectiv 35 de aminoacizi în moleculă). În plus, au fost puse în evidență substanțe ca ARNm-S, care codifică factorul de necroză tumoral, alfa-1-antitripsina și guanilina.

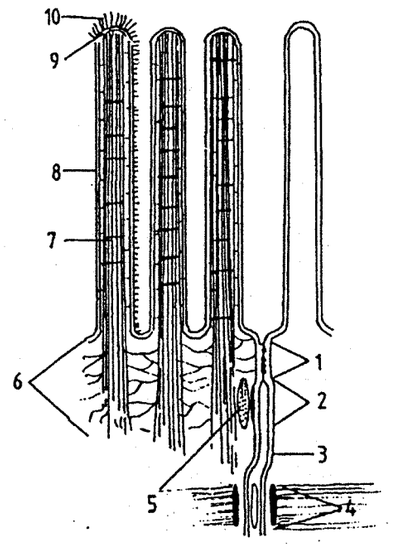


Fig. 7. Specializări structurale în regiunea apicolaterală a enterocitelor absorbante (după M.H. Sleisenger și J.S. Fordtran, 1989): 1. Zonula occludens. 2. Zonula adherens. 3. Membrană plasmatică laterală. 4. Desmozomi. 5. Actină și miozină. 6. Placa terminală. 7. Filamente centrale de actină. 8. Membrană plasmatică apicală. 9. Placă densă. 10. Glicocalix.

Celulele enteroendocrine (ale sistemului enteroendocrin difuz, enterocromafine, argentafine) sunt prezente printre celulele granulare și mai puțin la nivelul vilozităților. Se consideră că provin din crestele neurale ectodermale (Pearce 1980 – cit. 10), dar studii mai recente arată că derivă din celulele stem nediferențiate ale criptelor, cu origine endodermală, deci denumirea de enteroendocrine ar fi mai potrivită (10).

Diferențierea celulelor endocrine pare să fie controlată de un program genetic intrinsec și începe să se exprime dintr-un anumit punct de ramificare spre mai multe linii celulare endocrine diferențiate. Microscopia electronică a permis o clasificare a acestor celule după aspectul granulelor lor, iar tehnicile imunohistochimice au ușurat identificarea acestor celule pe baza produselor lor primare enteroendocrine. Metodele imunohistochimice au demonstrat că populațiile celulare endocrine arată o distribuție spațială specifică de-a lungul unor axe transversale (criptovilozitare) și longitudinale (duodeno-colon) și că un singur tip celular poate sintetiza mai multe substanțe enteroendocrine (6,10).

Secrețiile acestor celule exercită o multitudine de acțiuni asupra intestinului subțire, fiind produse după mecanisme de tip endocrin, paracrin și merocrin.

Celulele caliciforme, secretante de mucus, sunt prezente în tot tractul gastrointestinal în cripte și la nivelul vilozităților. În regiunea apicală conțin numeroase granule de mucină, unele fuzionate cu membrana plasmatică, ceea ce sugerează un mecanism merocrin de secreție (4,9,14).

Mucina, care are un rol protector celular și lubrifiant, are particularități diferite în stomac, intestinul subțire și gros, fapt ce sugerează și o eterogenitate printre celulele caliciforme. În acestea s-a identificat recent factorul trefolitic intestinal, o familie de peptide mici care include substanța pS2 și spasmolizina umană.

Celulele caveolate sunt prezente (1% dintre celule) la nivelul vilozităților intestinale, având funcția încă necunoscută.

Celulele M sunt celule epiteliale specializate care acoperă plăcile Peyer. Ele servesc la captarea, transportul antigenelor și endocitoza unor macromolecule, virusuri și bacterii din lumen. Aceste celule exprimă determinanții complexului major de histocompatibilitate II și au compartimente endosomale și lizozomale (6,10,11).

Bibliografie

1. Langman J. Medical Embryology. 4th ed. Baltimore: Ed. Williams & Wilkins 1981; 212-233.

2. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 7th ed. Baltimore: Ed. Williams & Wilkins 1995; 242-271.

3. Grigorescu Sido Fr. Embriologie generală și specială. Casa Cărții de Știință, Cluj, 1998; 145-156.

4. Netter HF. The CIBA Collection of Medical Illustration, vol. III, Part. II, Fourth Printing, USA, 1975; 47-81.

5. Moore KL and Persaud TVN. The developing human. 6th Ed. Saunders Comp Philadelphia 1998; 271-303.

6. Trier JS and Winter HS. Anatomy, Embryology and Developmental Abnormalities of the Small Intestin and Colon. in MH Sleisenger and JS Fordtran, ed. *Gastrointestinal disease,* 4th Ed., WB Saunders Comp. Philadelphia, 1989; 991-1021.

7. Papilian V. Anatomia omului. Vol. II Ed. a-5-a, Ed. Did. și Ped., București,1979, 93-137.

8. Kent M, Van De Graaff. Human Anatomy. 3th Ed. Wm. C. Brown Publishers, USA, 1992; 557-593.

9. Creager JG. Human Anatomy and Physiology. Sec Ed, Wm C Brown Publishers Arlington, 1992; 659-693.

10. Grigorescu M, Pascu O. Tratat de gastroenterologie clinică. Vol. I, Ed. Tehnică, București, 1996; 383-397.

11. Rubin C, Deborah. Small Intestine. Anatomy and structural anomalies. In: T Yamada eds *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Ed. J. B. Lippincot Comp 2nd 1995; 1555-1576.

12. Cohn SM Bimbaum EH. Colon: Anatomy and Structural Anomalies. In: T.Yamada ed, *Textbook of Gastroenterology,* 2nd Ed. J.B. Lippincot Comp, Philadelphia, 1995; 1735-1742

13. Gheorghescu B, Diaconescu M, Boicescu Lidia, Tacorian S, Viișoreanu A. Gastroenterologie clinică. Ed. Militară, București, 1982; 156-159.

14. Williams PL, Warwick R, Dyson Mary, Bannister LH. Gray's Anatomy. Churchill Livingstone, Edinburg, 37th Ed, 1989; 1355-1380; 38th Ed, 1995;1763-1786.

15. Nomina Anatomica 6th Ed., Churchill Livingstone, Edinburg 1989; 38-42.

ANOMALII DE DEZVOLTARE A INTESTINULUI SUBȚIRE

Liviu Vlad

Anomaliile intestinului au cauze multiple. Cauzele cele mai frecvente sunt de ordin genetic, fiind posibile și cauze în legătură cu factorii de mediu, însă cel mai des se constată combinarea mai multor factori etiologici.

Malformațiile intestinale se pot clasifica, după Duhamel și Haegel (1), în mai multe categorii (tabelul 1).

Tabelul 1

Malformațiile intestinale

I. Anomalii de dezvoltare
Ageneziile, atreziile și stenozele sau defectele de dezvoltare
Duplicațiile sau excesele de dezvoltare
Persistența anormală a unor elemente embrionare
II. Anomalii de poziție, rotație și acolare
III. Anomalii prin compresiuni extrinseci
Pancreasul inelar
IV. Anomalii de structură histologică

Anomalii de dezvoltare

Sunt reprezentate de agenezia, atrezia intestinală și diversele forme de stenoze congenitale.

Agenezia intestinală

Agenezia este rezultatul insuficientei formări și dezvoltări a tubului intestinal. Este o malformație rară, având o incidență de 1/50.000 de nașteri. Afectarea masculină este mai frecventă cu o rată de 2-3 la 1 (2). Agenezia este asociată cu anomalii ale porțiunii caudale intestinale. Cea mai tipică malformație este sirenomelia, caracterizată prin lipsa completă a dezvoltării porțiunii terminale a intestinului, teritoriul irigat de artera mezenterică inferioară. Colonul se termină într-un fund de sac. Se constată, de asemenea, asocierea absenței sistemului genito-urinar inferior, lipsind și toate structurile derivate din alantoidă. Sirenomelia se poate asocia cu: agenezie renală, agenezia colonului distal, absența organelor genitale, imperforația anală, membrele inferioare alipite și hipotrofice. S-a constatat, la aceste cazuri, și un tip de placentație vitelină, arterele ombilicale provenind din artera mezenterică superioară (3). Agenezia colonului sigmoid este cea mai frecventă și cunoscută anomalie. Aceste agenezii sunt letale în cea mai mare parte a lor. Spectrul morfogenetic al acestora este foarte larg și polimorf, de la sirenomelia tipică, până la cazuri în care recto-sigmoidul și căile urinare inferioare sunt prezente, dar nefuncționale din cauza lipsei inervației normale.

Atreziile intestinale

Ocluzia completă sau parțială a lumenului intestinal este caracteristica acestor malformații. Atreziile afectează cel mai frecvent duodenul, jejunul și ileonul și, mai rar, colonul (10%).

Sutton (4) clasifică atreziile intestinale în trei tipuri :

Tipul I – nu există lumen intestinal permeabil, lumenul este obliterat de o membrană diafragmatică.

Tipul II – cele două extremități intestinale sunt legate între ele de un cordon fibros de lungime variabilă, iar mezenterul poate fi intact sau să prezinte un defect de substanță în formă de V între cele două segmente intestinale.

Tipul III – cele două segmente intestinale sunt separate complet între ele, existând întotdeauna și un defect al mezenterului.

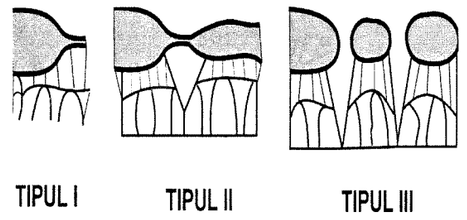


Fig. 1. Clasificarea atreziilor intestinale.

În cazul stenozelor intestinale există o strâmtare a lumenului intestinal sau un diafragm intraluminal parțial perforat. Nu sunt rare atreziile sau stenozele multiple, etajate. Intestinul proximal este dilatat și hipertrofiat; excepție fac duodenul și jejunul proximal, ai căror pereți sunt subțiați în aceste cazuri. Dilatația maximă a segmentului intestinal este în vecinătatea imediată a atreziei. Această dilatație excesivă poate produce uneori congestia și/sau necroza acestui segment, ca urmare a stazei venoase de la nivel parietal.

Etiologic, au existat o multitudine de explicații privind geneza atreziilor intestinale. Actualmente, se admite că geneza acestor anomalii rezidă în tulburările de vacuolizare și proliferare mucoasă din cursul organogenezei. Un lucru cert și demonstrat este obliterarea lumenului intestinal în săptămâna a 5-a și a 6-a a vieții intrauterine prin proliferarea celulelor mucoase. Vacuolizarea și repermeabilizarea completă a intestinului se produc în perioadele următoare, fiind complete în condiții normale între săptămâna a 8-a și a 10-a a vieții intrauterine. Mai recent s-a stabilit că numai 1/3 dintre cazuri trec prin această fază solidă de obliterare mucoasă a lumenului. Este deci posibil să intervină și alți factori etiologici, cel mai probabil de natură vasculară, cum ar fi o invaginație sau un volvulus. Experimental s-au reprodus stenoze prin ocluzii vasculare pasagere cu o durată de câteva zile (5).

Frecvența acestor anomalii este diferit estimată, ea variind între 1 caz la 20.000 de nașteri până la 1 caz la 3.000 de nașteri.

Manifestările clinice sunt variabile. Există forme latente care se descoperă cu ocazia unei intervenții chirurgicale sau numai la necropsie. Alteori sunt forme cu manifestare întârziată. Aceste forme devin simptomatice după trecerea perioadei neonatale, la adolescent sau chiar în perioada adultă a vieții. Simptomatologia în aceste cazuri este ștearsă și simulează frecvent o patologie dobândită (apendiculară sau biliară), cu toate capcanele diagnostice și riscurile terapeutice care rezultă din caracterul disimulat al acestor forme clinice. În formele cu manifestare tardivă, *vărsătura* este primul semn funcțional care va trebui să atragă atenția. Caracterele vărsăturii sunt variabile, uneori nu se asociază cu distensia, se repetă, fără a fi însoțite de alte tulburări de tranzit. Alteori, sunt acompaniate de balonare pasageră sau de constipație. Anamneza va trebui să precizeze dacă asemenea episoade datează din copilărie sau sunt numai de dată recentă. Alteori, vărsăturile fac parte din tabloul complet al unei ocluzii intestinale acute, diagnosticul etiologic fiind posibil numai cu ocazia laparotomiei. Simptomatologia atreziilor intestinale este în funcție de nivelul obstacolului.

De cele mai multe ori atreziile intestinale se manifestă ca o *ocluzie intestinală a perioadei neonatale.* Simptomul cardinal este *vărsătura,* care apare în prima sau a doua zi după naștere, și a cărei trăsătură esențială este caracterul abundent, repetat, bogat în bilă. Vărsăturile pot fi sangvinolente și nu au niciodată aspect sau miros meconial. Un alt semn revelator este *absența eliminării normale de meconiu*, nou-născutul eliminând un meconiu redus, albicios, fără pigmenți biliari. Constatarea acestor două semne sau a unuia dintre ele va impune mai întâi examinarea perineului pentru a exclude o imperforație anală și, pe urmă, un examen sistematic al tubului digestiv.

Diagnosticul diferențial trebuie să elucideze două situații (6).

Atrezia înaltă a jejunului trebuie diferențiată de o *atrezie duodenală*, dar și acestea au de obicei un sediu subvaterian, deci caracterul bilios al vărsăturilor este identic. Radiografia poate fi utilă, în acest caz evidențiind bula dublă, nivelul lichidian superior fiind mai voluminos în atrezia duodenală, iar cel inferior mai voluminos și situat mai median în atrezia intestinală;

Atrezia ileală joasă trebuie diferențiată de:

- *ileusul meconial* care poate fi rezolvat printr-o clismă evacuatoare, spre deosebire de atrezie, unde clisma este ineficace;
- *atrezia colică* – este rară și se poate evidenția cu o clismă baritată;
- *boala Hirschprung*, forma totală cu manifestare precoce.

Diagnosticul preoperator este în general dificil; clisma baritată care are ca obiectiv decelarea unui obstacol jos situat (sediu colic) va arăta în cazul unei atrezii pe intestinul subțire un aspect radiologic tipic de microcolon.

Tratamentul este chirurgical și constituie „câmpul de acțiune privilegiat al chirurgiei neonatale" (Laurence).

Obiectivul tratamentului chirurgical este rezecția segmentului purtător de atrezie sau stenoză și restabilirea continuității intestinale. Sub aspect tehnic se discută tipul de entero-enterostomie termino-terminală sau latero-laterală. Alegerea acestora se va face ținând cont de incogruența dintre capătul intestinal proximal, dilatat și cel distal, contractat. Pentru o bună reluare a tranzitului și evitarea ileusului postoperator, această incogruență va trebui evitată, prin rezecția segmentului intestinal dilatat. Situațiile particulare și agravante sunt constituite de asocierea unei atrezii sau a unei stenoze cu o peritonită, când starea biologică precară agravează prognosticul, iar pe de altă parte riscul fistulelor anastomotice impune tehnici diferențiate și seriate de rezecție, cu confecționarea unor enterostomii temporare pentru deversare externă.

Atreziile multiple ridică probleme speciale mai ales dacă impun rezecția unui segment mai lung de intestin. Rezecțiile intestinale care sacrifică mai mult de 50% din intestin sunt grevate de riscul malnutriției. La acești pacienți se va institui o alimentație parenterală cu o durată ce variază între 4 săptămâni și mai multe luni, pentru a obține o compensație prin adaptare și creșterea copilului. Alimentația orală se va relua progresiv după 2-4 săptămâni și se va face fracționat și cu mici cantități, având în vedere segmentul intestinal restant redus. Alimentația normală se va putea relua progresiv doar după cca 12 luni.

Prognosticul este în funcție de mai mulți factori.

Diferențele vizează porțiunea de intestin care a fost sacrificată – jejunul sau ileonul.

Segmentul intestinal restant este important pentru viitorul absorbției. O rezecție care lasă sub 20% din jejun reprezintă limita sub care nu se mai poate merge. Eliminarea valvulei ileo-cecale (Bauhin) agravează de asemenea prognosticul rezecțiilor ileale. Supraviețuitorii care depășesc vârsta de 20 de luni au toate șansele să nu mai prezinte în continuare dificultăți ale absorbției.

Duplicațiile sau excesele în dezvoltare

Aceste anomalii se pot întâlni la nivelul oricărui segment digestiv, cel mai des apărând la nivelul jejunului, ileonului sau la nivelul joncțiunii ileo-cecale.

Sub aspectul sediului, frecvența acestor duplicații este variabilă. Ea crește în sens aboral, având frecvența maximă la nivelul ileonului (70%), urmând în ordine descrescândă jejunul (20%) și duodenul (10%) (7, 8, 9).

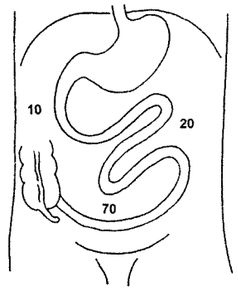


Fig. 2. Frecvența duplicațiilor intestinale (7,8,9).

Caracteristica lor generală este că sunt sferice sau tubulare, sunt solidare cu tubul digestiv și au o musculoasă și o mucoasă cu structură histologică normal constituită.

Morfologic, duplicațiile intestinale pot fi chistice și tubulare.

Duplicațiile chistice se atașează de obicei la nivelul marginii mezenterice a intestinului. Rezultă o creștere în volum cu o compresiune extrinsecă la nivelul lumenului, care va prezenta aspectul unei ocluzii prin tumoare. Volumul duplicațiilor chistice este diferit și produce manifestări clinice variate. Un chist voluminos va putea cauza un volvulus sau, alteori, un chist de volum mai mic, intramural, va putea determina apariția unei invaginații intestinale la acest nivel, cel mai frecvent dacă este situat în vecinătatea valvulei ileo-cecale.

Duplicațiile tubulare sunt mai rare și realizează de fapt aspectul tipic al duplicației intestinale. Ele comunică cu intestinul, au perete comun cu segmentul intestinal, de unde necesitatea de a rezeca segmentul de care se atașează. Comunicarea cu intestinul poate să fie unipolară: distală, proximală sau bipolară, proximală și distală în același timp.

Alteori, la nivelul lor se poate găsi mucoasă gastrică ectopică sau țesut glandular pancreatic aberant, care sunt responsabile pentru apariția perforației prin ulcer peptic sau a hemoragiei digestive sau pentru asocierea ambelor complicații.

Tratamentul duplicațiilor intestinale este chirurgical și, în principiu, constă în rezecția segmentului afectat. Situația se schimbă când segmentul duplicat este extins și sacrificarea intestinală largă atrage consecințe nutritive serioase. Pentru a evita asemenea rezecții extinse s-au imaginat metode de realizare a unei comunicări cu restul tractului intestinal la ambele capete ale duplicării, evitându-se astfel exerezele intestinale extinse.

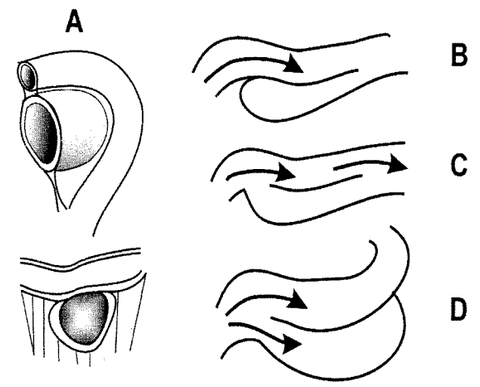


Fig. 3. Tipurile de duplicație intestinală: A – forma chistică; B – duplicație cu comunicare distală; C – duplicație cu comunicare proximală și distală; D – duplicație cu comunicare proximală.

Persistența anormală a unor elemente embrionare

Aceste malformații reprezintă vestigiile canalului omfalo-mezenteric, care în mod normal se obliterează în cursul săptămânilor a 5-a și a 6-a ale vieții intrauterine. Malformațiile ce rezultă reprezintă un polimorfism lezional foarte bogat.

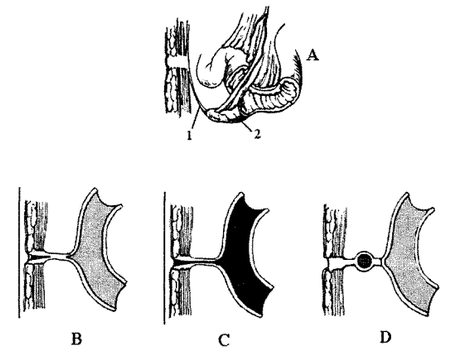


Fig. 4. Anomaliile prin persistența completă și parțială a canalului omfalo-mezenteric. A – Diverticulul lui Meckel; 1 – cordon fibros; 2 – diverticulul; B – sinusul ombilical; C – persistența canalului entero-vitelin; D – chist al canalului omfalo-mezenteric.

Persistența completă a canalului omfalo-mezenteric

Canalul se extinde între ileon și ombilic, cu o lungime de aproximativ 3-5 cm și cu un calibru de la câțiva mm până la 3 cm. Histologic, structura este polimorfă, fiind frecvente multe ectopii tisulare la acest nivel, cum ar fi insule de mucoasă gastrică, colică sau țesut pancreatic. Aspectul morfologic al ombilicului poate fi modificat, dar frecvent deschiderea canalului se face în profunzimea unui ombilic aparent normal. Se poate observa eliminarea de meconiu, gaze sau conținut ileal, la acest nivel, sau cel mai des o simplă secreție cu aspect mucos. Comunicarea cu intestinul se poate pune în evidență cu ajutorul fistulografiei. În cazul în care canalul are o deschidere mai largă se poate observa un prolaps al mucoasei ileale la nivelul ombilicului. Aceste cazuri trebuie operate de urgență, deoarece există riscul strangulării din cauza edemului și stazei de la acest nivel. Tratamentul este chirurgical și constă, în cazurile mai ușoare, în simpla excizie a canalului până la nivelul implantării pe ileon. Dacă baza de implantare pe ileon este largă și acesta este stenozat sau dilatat, se impune și enterectomia segmentară.

Persistența parțială a canalului omfalo-mezenteric realizează mai multe tipuri de anomalii.

Polipul ombilical se prezintă ca un granulom la nivelul ombilicului, care este un rest al epiteliului vitelino-intestinal. Dacă polipul este pediculat se leagă la bază și se extirpă, iar dacă este sesil va trebui excizat.

Sinusul ombilical este persistența unei porțiuni mai mari a părții terminale a canalului. Aspectul este al unui polip situat pe un orificiu cu o profunzime variabilă, ce se poate aprecia numai prin fistulografie. În acest caz nu există comunicare cu intestinul, dar pentru siguranță, excizia chirurgicală va trebui să controleze și cavitatea peritoneală, putând exista un cordon fibros ce leagă sinusul de ileon. Acest cordon, dacă rămâne, poate constitui o sursă de complicații ulterioare: ocluzii, volvulus. Cordonul mai poate prezenta uneori în interiorul său chisturi de diferite mărimi, a căror origine este entero-vitelină.

Diverticulul Meckel provine tot din persistența canalului omfalo-mezenteric. Se situează pe marginea antimezenterică a ileonului terminal, pe ultimii 30-60 cm, este de obicei unic, de cele mai multe ori liber și, mai rar, este fixat cu un cordon fibros de ombilic. Poate rămâne mult timp asimptomatic, până apar complicațiile: 60% din complicații se manifestă în primii 2 ani din viață, și numai 1/3 în primul an după naștere. Morfologic, diverticulul Meckel are lungimi variabile și foarte rar are o mucoasă ileală normală. Ectopia de mucoasă

gastrică la nivelul diverticulului are o incidență de 80-85%, iar uneori se găsește și o ectopie de țesut pancreatic. Ectopia de mucoasă gastrică explică hemoragiile digestive care survin în lipsa oricărei dureri sau inflamații, mai ales la copii sub 2 ani. Hemoragiile pot fi oculte, manifestate sub formă de melenă, iar uneori realizează tabloul clinic al unei hemoragii digestive masive. Scintigrafia cu ^{99m}Tc este o metodă performantă în decelarea heterotopiei mucoasei gastrice la nivelul diverticulului lui Meckel, servind ca o metodă pentru detectarea acestei anomalii, când este latentă (10). O altă complicație caracteristică este ocluzia intestinală care se realizează prin volvulus, în cazul existenței unui cordon fibros între diverticul și ombilic, sau printr-o invaginație intestinală la nivelul diverticulului. Tipul de invaginație care se realizează este ileo-ileal sau ileo-colic. Diverticulita meckeliană realizează un tablou clinic ce se deosebește foarte greu de apendicita acută. În intervențiile pentru apendicită, mai ales când aspectul macroscopic al apendicelui este normal, se impune imperios căutarea diverticulului Meckel, prin explorarea minuțioasă a ultimelor anse ileale. Tratamentul chirurgical constă în diverticulectomie cu sau fără enterectomie segmentară ileală.

Diverticulul lui Meckel poate fi ancorat de regiunea ombilicală printr-un cordon fibros, bridă ce va determina mai devreme sau mai târziu o ocluzie prin volvulus. Poate, de asemenea, coexista cu un sinus ombilical sau cu chisturi enteroviteline.

Anomalii de poziție, rotație și acolare

Tulburările de rotație intestinală sunt diverse, cuprinzând:

- absența completă a rotației;
- absența parțială a rotației;
- malrotațiile diverse;
- rotațiile inverse.

Absența completă a rotației este rară și se asociază de obicei cu agenezii ale peretelui abdominal, omfalocel, gastroschisis și herniile diafragmatice postero-laterale. Absența totală a rotației este în legătură întotdeauna și cu un mezenter comun pentru intestinul subțire și cel gros.

Absența parțială a rotației rezultă din absența rotației inițiale de 90°. Duodenul și intestinul subțire rămân în dreapta mezentericii superioare, iar cecul și colonul, în stânga ei. Sunt frecvente aderențele care fixează intestinul de peritoneul parietal.

Malrotațiile diverse – duodenul este plasat înapoia mezentericii superioare, cecul se situează anterior față de duoden, fiind fixat prin aderențe de acesta și de peritoneul parietal al hipocondrului drept (fig. 5).

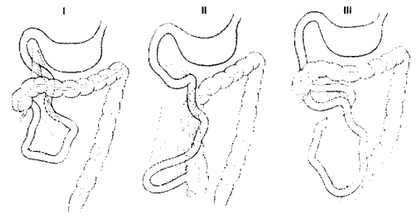


Fig. 5. Anomaliile de rotație ale intestinului.

Condensarea acestor aderențe constituie membrana lui Ladd, care este un factor de compresiune pe cea de a doua porțiune a duodenului și care va trebui secționată chirurgical pentru a rezolva compresiunea extrinsecă a duodenului. Alte tipuri de malrotații se referă la prezența normală a rotației inițiale de 90°, cea de-a doua rotație nu se mai produce normal (180° în sens antiorar), producându-se o a doua rotație defectuoasă de 90° sau 180° în sens invers, orar. Caracteristica comună a acestor malrotații este plasarea duodenului anterior față de mezenterica superioară.

Colonul proximal (ceco-ascendentul) este înapoia mezenterului sau urcă înapoia lui, situându-se posterior de acesta și anterior de duoden.

Alteori mezocolonul poate înveli în totalitate, ca un sac, întreaga masă a intestinului subțire, formând un sac herniar al acestuia – hernia mezocolică.

Rotațiile inverse sunt malrotațiile care se asociază situsului inversus.

Anomaliile de poziție intestinală nu se manifestă clinic decât în 1 din cazuri în perioada neonatală. Manifestarea cea mai întâlnită este tabloul clinic și radiologic al unei stenoze duodenale complete sau parțiale. Diagnosticul se confirmă prin clisma baritată, care arată cel mai des situația anormală a cecului. Intervenția chirurgicală va trebui să realizeze o explorare a întregului intestin subțire și gros pentru a se recunoaște exact tipul de malrotație și pentru a se putea face o devolvulare completă. După reorientarea intraoperatorie a intestinului, care vizează și secționarea unor bride, cum ar fi membrana Ladd, se impune și apendicectomia profilactică deoarece o apendicită acută, dezvoltată ulterior în poziție ectopică, ridică mari dificultăți de diagnostic și nu arareori are o evoluție dintre cele mai grave. Orientarea intraoperatorie trebuie să fie justă și gesturile rezecționiste intestinale mai reținute, pentru a nu compromite vascularizațiile diverselor segmente, și ele ectopice. Un exemplu în acest sens îl constituie hernia mezocolică a cărui sac nu se va rezeca, deoarece conține în peretele său vasele colice.

Anomalii prin compresiuni extrinseci

Sunt reprezentate în principal de pancreasul inelar, anomalie prezentată la capitolul referitor la anomaliile duodenului (vezi capitolul *Anomaliile de dezvoltare a stomacului și duodenului).*

Anomalii de structură histologică

Sunt reprezentate prin defectele de structură ce vizează inervația intrinsecă și diversele defecte epiteliale. Aganglioza este descrisă la anomaliile din dezvoltarea intestinului gros (b. lui Hirschprung).

Defectele epiteliale sunt rare, interesează enterocitul, iar transmiterea lor este autosomal-recesivă. Atrofia familiară a microvililor se caracterizează printr-o diaree ce apare în primele 3 săptămâni după naștere, are debit mare, este rezistentă la tratament și persistă și după suprimarea alimentației per orale. Uneori se poate manifesta mai târziu până în săptămâna a 6-a sau a 8-a după naștere (11). Histologic, s-a constatat o atrofie severă a vilozităților intestinului subțire, cu materiale PAS pozitive în citoplasma apicală a celulelor epiteliale. Mortalitatea afecțiunii este de 75%, iar cei care supraviețuiesc sunt dependenți de o alimentație parenterală.

Enteropatia cu „smocuri" epiteliale *(„tufting enteropathy")* este o altă anomalie de structură caracterizată printr-un defect epitelial-mezenchimal al enterocitului, caracterizată microscopic prin pachete condensate de cordoane enterocitare. Microscopia electronică nu pune în evidență modificări ale microvililor și nici incluziuni (12).

Bibliografie

1. Lacheretz M. Les malformation congenitales de l'intestin. Encycl Med Chir, Paris 9069 A10 4.4.03, p.1- 8.

2. Smith DW, Barlett C, Harrah LM. Monozygotic twinning and the Duhamel anomalad (imperforate anus to sirenomelia): a nonrandom association between two aberrations in morphogenesis. 1976, BDOAS, XII, 5, 53-61.

3. Stevenson RE, Jones KL, Phelan MC et al. Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tisssues. Pediatrics, 1986, 78, 451-459.

4. Passarge E, Stevenson RE. Small and large intestines. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds) *Human Malformations and Related Anomalies.* New York, Oxford, Oxford University Press, 1993, 477-481.

5. Louw JH, Barnard CN. Congenital intestinal atresia: observations on its origin. Lancet, 2, 1955, 1065-1068.

6. Miu N, Gocan H, Marți L. Malformațiile tractului digestiv la copil. Cluj-Napoca, Casa Cărții de Știință, 1998, 65-69.

7. Gross RE, Holcomb GW Jr, Farber S. Duplications of the alimentary tract. Pediatrics, 9, 1952, 449-453.

8. Mellish RWP, Koop CE. Clinical manifestations of duplication of the bowel. Pediatrics, 27, 1961, 397-402.

9. Grosfeld JD, O'Neill AA, Clatworthy HW Jr. Enteric duplications in infancy and childhood: a 18 year review. Ann Surg 172, 1970, 83-87.

10. Jewett C, Duszynski DO, Allen JE. The visualization of Meckel's diverticulum with 99m Tc-pertechnetat. Surgery, 68, 1970, 567-570.

11. Phillips, A D, and Schmitz, J. Familial microvillous atrophy: A clinicopathological survey of 23 cases. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1992, 14: 380-386.

12. Goulet O, Kedinger M, Brousse N et al. Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. J. Pediatr. 1995, 127: 212-220.

FIZIOLOGIA INTESTINALĂ

DIGESTIA ŞI ABSORBŢIA

Simona Tache

Substanţele nutritive – alimentele, proteinele, lipidele şi glucidele aflate în forme condensate – sunt prelucrate prin hidroliză enzimatică cu ajutorul hidrolazelor din secreţiile digestive, până la produşi simpli, asimilabili prin *procesul de digestie*. Transferul nutrimentelor în formă elementară, al apei, al vitaminelor şi mineralelor din lumenul tubului digestiv în mediul intern (sânge sau limfă), spre a fi utilizate de ţesuturi, se realizează prin *procesul de absorbţie*.

Sediul principal al digestiei şi absorbţiei este intestinul. Tubul digestiv reprezintă şi o cale de administrare a multor medicamente care se pot absorbi la nivelul mucoasei bucale, gastrice, intestinale şi rectale.

Digestia şi absorbţia în intestinul subţire

Digestia

Digestia intestinală se realizează sub acţiunea sucului pancreatic, a bilei şi a sucului intestinal, iar finalizarea are loc la nivelul marginii „în perie" a enterocitelor. Procesul este favorizat de motricitatea intestinului. Digestia intestinală are loc în 2 etape: *etapa extracelulară* sau *luminală*, realizată cu ajutorul enzimelor pancreatice, al enzimelor enterocitare localizate la nivelul filamentelor glicocalixului şi al celor cantonate pe faţa externă a membranei enterocitelor şi *etapa intracelulară* sau *intraenterocitară* (1,2,3,4).

Etapa extracelulară se desfăşoară în lumenul intestinal şi este de mică importanţă în ceea ce priveşte participarea sucului enteric, rolul major fiind asigurat de secreţia pancreatică şi bilă. Substanţele alimentare, hidrolizate parţial în lumen sub acţiunea enzimelor pancreatice, sunt apoi degradate prin digestia de membrană sau de contact, care are loc pe faţa externă a membranei celulare cu ajutorul enzimelor de la nivelul glicocalixului şi de la nivelul marginii în perie (tabelul I).

Etapa intracelulară de digestie se desfăşoară cu participarea enzimelor citoplasmatice şi lizozomale din enterocit (3,5).

Enterocitul participă la definitivarea procesului de digestie, produşii de predigestie formaţi în etapa extracelulară fiind hidrolizaţi definitiv în formele finale simple absorbabile; excepţie fac transformările suferite de componentele chilomicronilor, deoarece resinteza trigliceridelor are loc intraenterocitar.

În urma digestiei intestinale principiile alimentare nutritive sunt transformate în elemente simple:

- proteinele ajung în formă de peptide simple şi aminoacizi;
- glucidele ajung în formă de monozaharide;
- lipidele ajung în formă de acizi graşi, mono- şi digliceride şi glicerol.

Absorbţia

Absorbţia are loc la diferite niveluri ale tubului digestiv, zona selectivă fiind intestinul subţire,

Enzimele din secreţiile digestive

Proveniența	Enzima	Activatorul	Substratul	Funcţia catalitică şi produşii rezultaţi
Glandele salivare	α-amilaza	Cl^-	amidonul preparat	hidroliza legăturii α 1-4; formarea de dextrine, maltotrioză şi maltoză
	lipaza lingual fosfataza acidă, colinesteraza, ribonucleaza		trigliceridele	acizi graşi şi gliceroli
	lizozimul		mucopolizaharidele	bacteriostatic pentru germeni Gram +
	kalikreina		kininogenul cu moleculă mică	formarea de kinine vasodilatatoare
Stomacul	pepsina (ca pepsinogen)	HCl	proteinele şi polipeptidele	clivarea legăturilor adiacente aminoacizilor aromatici; formarea de albumoze şi peptone
	lipaza		trigliceridele	acizi graşi şi gliceroli
	gelatinaza		gelatină	
	ureaza		ureea	
	lizozimul		mucopolizaharidele	bacteriostatic
	labfermentul (chimozina, renina) (?!)	Ca^{2+}	cazeinogenul	paracazeinat de calciu
Pancreasul exocrin	enzime proteolitice (proteaze) endopeptidaze:			
	tripsina (ca tripsinogen)	enteropeptidaza (enterokinaza)	proteinele şi polipeptidele	clivarea legăturii peptidice la nivelul aminoacizilor bazici: (ex. Arg, Lys); formarea de di-, tri-, tetrapeptide, unii aminoacizi
	chimotripsina (ca chimotripsinogen)	tripsina	proteinele şi polipeptidele	clivarea legăturii peptidice la nivelul aminoacizilor aromatici sau neutri (ex. Phe); formarea de: di-, tri-, tetrapeptide, unii aminoacizi
	elastaza (ca proelastază)	tripsina	elastina	clivarea legăturii peptidice la nivelul aminoacizilor alifatici (ex. Leu); formarea de peptide simple şi a unor aminoacizi
	colagenaza (ca procolagenază)	tripsina	colagenul	clivarea legăturilor peptidice la nivelul aminoacizilor: - Pro, - Hyp, - Gly; formarea de peptide simple şi aminoacizi
	exopeptidaze: carboxipolipeptidaza A (ca procarboxipeptidază A)	tripsina (în prezenţă de Zn)	proteinele şi polipeptidele	clivarea carboxilului terminal al aminoacizilor aromatici sau alifatici din lanţul peptidic (ex. Leu, Val, Ala), formarea de peptide simple
	carboxipolipeptidaza B (ca procarboxipeptidază B)	tripsina (în prezenţă de Zn)	proteinele şi polipeptidele	clivarea carboxilului terminal al aminoacizilor bazici, formarea de peptide simple (ex. Phe, Tyr, Tre)
	leucinaminopeptidaza (ca proleucinaminopeptidază)	tripsina (în prezenţă de Zn sau Mg)	polipeptidele	clivează Leu terminală
	protaminaza	tripsina	polipeptidele	clivează protamina terminală
	enzime glicolitice (amilolitice): – amilaza	Cl^-	amidonul (amiloza, amilopectina)	hidroliza legăturilor a 1,4 glicozidice; formarea de dextrine, maltotrioză şi maltoză

Proveniența	Enzima	Activatorul	Substratul	Funcția catalitică și produșii rezultați
	enzime lipolitice: lipaza	Ca^{2+}, Mg^{2+} Na^+ și Cl^- acizi biliari tripsina	trigliceridele	hidroliza trigliceridelor; formarea de acizi grași monogliceride și glicerol
	colipaza (ca procolipază)		lipidele emulsionate	facilitează acțiunea lipazei
	colesterol ester hidrolaza (colesterol esteraza, colesterolaza)		colesterol esterii	scindează colesterolul esterificat, în colesterol liber și acid gras
	fosfolipaza A_2 (ca profosfolipaza A_2)	tripsină	fosfolipidele	scindează fosfolipidele în acizi grași și lizofosfolipide
Mucoasa intestinală	enzime glicolitice (amilolitice): dizaharidazele: – complexul sucrază-izomaltaza: sucraze (zaharaza, invertaza)		sucroza (zaharoza)	scindarea sucrozei în glucoză și fructoză și a dextrinelor α în glucoză activitate de 2 ori mai mare ca lactaza
	izomaltaza		sucroza, maltoza	idem sucraza: scindarea maltozei în glucoză
	– complexul lactază-florizin hidrolaza: lactaza (β-galactozidoza)		lactoza	scindează lactoza în glucoză și galactoză; activitate maximă în duodenul și jejunul superior; activitatea scade la 2/3 din populație
	florizinhidrolaza		glicozidceramidele	scindează glicozidceramidele în monozaharide și ceramide activitate maximă în jejun
	– complexul maltază-glucoamilază: maltaza glicoamilaza		maltoza maltoza, maltotrioza, oligomeri de glucoză	scindarea maltozei în glucoză scindarea maltozei, maltotriozei și oligomerilor de glucoză în glucoză
	trehalaza		trehaloza	scindarea trehalozei în glucoză
	enzime proteolitice (proteaze): – enteropeptidaza (enterokinaza) – oligopeptidaze		tripsinogenul polipeptidele: di-, tri-, tetra-oligopeptide cu 3-8 aminoacizi (Phe, Ala)	activarea tripsinei clivarea N-terminală a aminoacidului din lanț aminoacizi neutri, di-, tripeptide
	aminooligopeptidaza (oligopeptidaza N)		oligopeptide, cu Asp, Glu terminal	aminoacizi neutri, di-, tripeptide
	aminopeptidaza A		oligopeptide cu Pro, Ala terminal	dipeptide
	dipeptidilpeptidaze		dipeptide cu Pro terminal	clivarea aminoacidului C-terminal, di- și oligopeptide
	dipeptidilcarboxipeptidaze		peptide cu legături γ-glutamil	peptide, γ-glutamil aminoacid
	γ-glutamil transpeptidaza		polipeptide la nivelul legăturii interne	oligopeptide cu 3-8 aminoacizi, substrat pentru oligopeptidaze
	endopeptidaze			

Proveniența	Enzima	Activatorul	Substratul	Funcția catalitică și produșii rezultați
	– dipeptidaze Asp-Lys peptidaza		dipeptide peptide Asp-Lys	Asp și Lys
	Gly-Leu dipeptidază membranară		dipeptide Gly-Leu	aminoacizii componenți
	GSH-dipeptidaze		GSH cisdipeptide	aminoacizi
	folat conjugaze		poliglutamil-folat	acid pteroilglutamic

care prin structura sa specializată asigură 90% din acest proces. Baza morfologică a procesului de absorbție în intestinul subțire este reprezentată de o serie de structuri adaptive, care contribuie la mărirea suprafeței de absorbție de cca 600 de ori, ceea ce reprezintă aproximativ 250 m^2 sau mai mult (1,3).

Vilozitățile intestinale se prezintă ca niște proeminențe cilindrice sau conice, cu lungimea de cca 1 mm; sunt prezente de-a lungul întregului intestin subțire, mai rar în ileon.

Numărul vilozităților intestinale este estimat la cca 5 milioane. Ele sunt prevăzute la suprafață cu un epiteliu unistratificat, în care predomină celulele cu platou striat sau margine în perie (enterocite cu microvili).

Numărul microvililor a fost apreciat la cca 600/enterocit; prin conținutul bogat de enzime și prin mărimea suprafeței de contact favorizează digestia și absorbția. Sub epiteliu, în submucoasă, se află câteva fibre musculare netede ce favorizează absorbția prin mișcările vilozităților, contracția acestor fibre determinând evacuarea în circulația sangvină și limfatică a conținutului vilozităților. În centrul vilozității se găsesc o arteriolă, capilare, o venulă și un chilifer limfatic, toate cuprinse într-o stromă conjunctivă. Vascularizația vilozității asigură cele două căi de absorbție: calea sangvină portală, pentru majoritatea substanțelor și calea limfatică, pentru 80-90% dintre lipide.

În funcție de acțiunea enzimelor hidrolitice digestive, absorbția se poate desfășura:

- cu hidroliză prealabilă, în cazul nutrimentelor;
- fără hidroliză, pentru restul substanțelor.

Absorbția presupune transportul substanțelor prin bariera intestinală, prin obstacole cu importanță diferită:

- stratul de lichid luminal de 1 mm grosime, imobil, situat la suprafața mucoasei intestinale;
- glicocalixul format din glicoproteine și glicolipide sintetizate de către enterocit; acesta acoperă marginea „în perie" a celulelor epiteliale cilindrice;
- membrana apicală „în perie" a enterocitului;
- citoplasma;
- membrana laterobazală a enterocitului;
- membrana bazală;
- peretele capilarului sangvin sau limfatic.

Un transport redus are loc și prin spațiile para- sau intercelulare dintre enterocite, mai dificil în zona lateroapicală unde se găsesc joncțiuni strânse *tight junctions* de 0,7-1,5 nm și mai ușor în zona laterobazală, unde se găsesc joncțiuni lacunare *gap junctions* și canalicule. Transepitelial se absorb zilnic 8-10 l de apă și până la 1 kg de nutriminte.

Sistemele de transport de la nivelul membranei lipoproteice a enterocitului pot fi grupate, în funcție de dimensiunea substanței vehiculate, în:

- sisteme de microtransfer, care asigură un transport continuu de molecule sau ioni;
- sisteme de macrotransfer, care asigură o trecere discontinuă de macroparticule (1,3,4).

Sistemele de microtransfer pot fi sisteme de transport pasiv și activ.

Sistemele de transport pasiv asigură transportul în sensul unor gradiente fizico-chimice și se supun legilor difuziunii și osmozei, fără a necesita consum de energie metabolică. Transportul pasiv se poate face prin:

– *difuziune:*
- difuziunea simplă, în gradient electrochimic a substanțelor solvite;
- difuziunea neionică în gradient a moleculelor nedisociate, urmată de disocierea ionică, în citoplasmă;
- difuziunea facilitată în gradient cu ajutorul unui transportor (cărăuș sau *„carrier");*

– *osmoza:* difuziunea în gradient a solventului (apei);
- *solvent drag:* transportul moleculelor antrenate de solvent;
- *ultrafiltrarea:* deplasarea apei în condițiile realizării unei presiuni hidrostatice superioare presiunii osmotice (fig. 1).

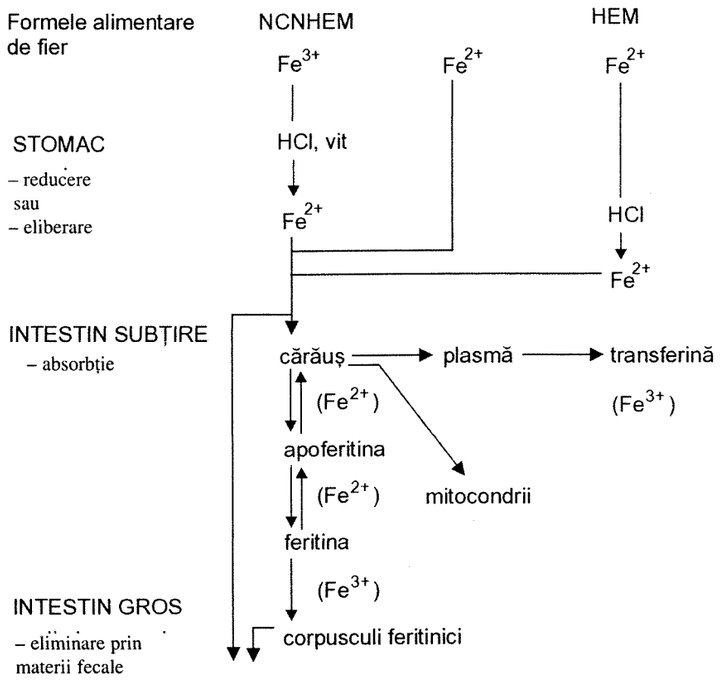


Figura 1: Formele de transport micromolecular pasiv prin membrana enterocitului.

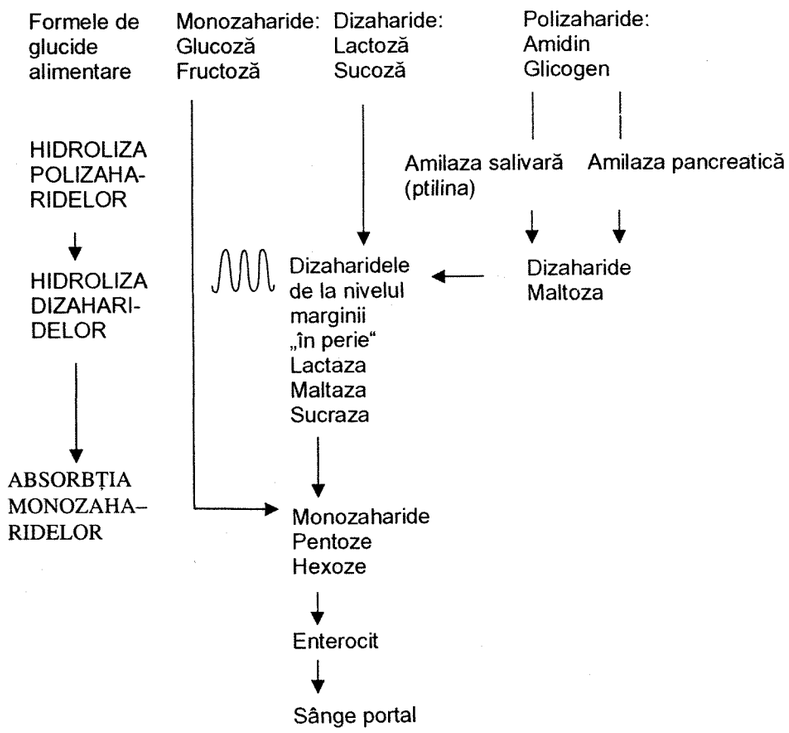


Fig. 2. Formele de transport micromolecular activ prin membrana enterocitului.

Sistemele de transport activ asigură transportul împotriva gradientelor fizico-chimice și funcționează cu consum de energie metabolică; energia este furnizată de către ATP, sub acțiunea unei ATP-aze Na^+-K^+ dependente; moleculele *carrier* sunt ATP-aze Na^+-K^+ dependente, cunoscute sub numele de pompe de Na^+-K^+. Energia eliberată de către ATP-ază este utilizată de transportor, capabil să-și modifice configurația și afinitatea.

După sursa de energie utilizată, transportul activ poate fi:

- primar, dacă energia eliberată de pompă servește în mod direct transportului;
- secundar, dacă energia derivă secundar, din gradientele de concentrație ionică, produse ca urmare a transportului activ primar (fig. 2).

După numărul substanțelor transportate de către proteinele *carrier,* se descriu:

- uniportul, transportul pentru o substanță;
- cotransportul, transportul simultan pentru mai multe substanțe, fie prin simport – transport în aceeași direcție, fie prin antiport (contratransport) – transport în direcții opuse.

Sistemele de macrotransfer sunt sistemele de transport pe calea veziculelor prin:

- endocitoză – intrarea proteinelor/altor molecule mari în celulă;
- exocitoză – ieșirea acestora din celulă.

După conținutul veziculelor, se descriu:

- pinocitoza – vezicule cu conținut lichid;
- fagocitoza – vezicule cu particule solide.

Digestia și absorbția intestinală sunt într-o strânsă interdependență. Ele pot fi considerate ca un proces complex, cu următoarele faze principale:

- *faza luminală,* realizată mai ales cu ajutorul enzimelor pancreatice și bilei;
- *faza de membrană,* realizată mai departe cu ajutorul unor enzime enterale, care pregătesc componentele nutritive pentru absorbție;
- *faza de absorbție,* la nivelul membranei apicale a enterocitului;
- *faza intracelulară,* de completare a degradărilor și în parte de resinteză a unor compuși lipidici, simultan cu transportul transcelular;
- *faza de transport* prin membrana laterobazală a enterocitului și în parte prin spațiul intercelular, prin membrana bazală, spre capilarele sangvine și limfatice.

Principalul efort în digestie și absorbție este suportat de intestinul subțire, enterocitului revenindu-i, din toate punctele de vedere, rolul hotărâtor.

Digestia și absorbția în intestinul gros

Digestia

La nivelul colonului, digestia se realizează cu ajutorul florei microbiene (1,3,4).

În intestinul gros sunt prezente numeroase microorganisme, ca bacili tip *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes*, microorganisme pleomorfe ca *Bacteroides fragilis*, coci de diferite tipuri, *Bacilul perfringens, Bacilul putrificus*. Ei pătrund în tubul digestiv după naștere, odată cu alimentele și colonizează variabil segmentele acestuia, începând cu cavitatea bucală.

Colonul proximal este populat de o floră de fermentație, predominant aerobă, nepatogenă, care acționează asupra substanțelor glucidice, nedigerate și neabsorbite până la acest nivel. La ierbivore sunt degradate în special celuloza, hemiceluloza și lignina, care ajung până la stadiul de glucoză și apoi de acid lactic. La carnivore și la om, glucidele nedigerate sunt descompuse în acizi: lactic, butiric și acetic, H_2, CO_2, și CH_4. Flora de fermentație participă la sinteza și absorbția unor vitamine hidrosolubile: vitamina B_1, vitamina B_{12}, vitamina B_2, vitamina H, acidul pantotenic, acidul folic și liposolubile: vitamina K.

Colonul distal este populat de o floră de putrefacție, predominant anaerobă, care are acțiune degradativă asupra proteinelor nedigerate până la acest nivel și asupra aminoacizilor neabsorbiți, prin reacții de decarboxilare și dezaminare. Prin dezaminare se formează NH_3, substanță toxică, care se absoarbe și ajunge în ficat, unde este neutralizată sub formă de uree. Prin decarboxilare rezultă CO_2 și o serie de amine cu potențial toxic, ca: histamina, tiramina, etilamina, putresceina și cadaverina; simptomatologia prezentă la bolnavii constipați a fost atribuită mult timp acestor amine, conform teoriei „autointoxicației“, în prezent abandonată. Prin decarboxilarea aminoacizilor aromatici rezultă alte substanțe toxice gazoase, mirositoare, ca: indolul, scatolul, fenolul, crezolul, care conferă materiilor fecale mirosul caracteristic. Prin descompunerea unor aminoacizi sulfurați se degajă H_2S.

Produșii toxici rezultați din putrefacție sunt absorbiți în sânge și transportați la ficat, unde sunt neutralizați. În afecțiuni hepatice funcția antitoxică a acestuia nu se mai realizează. Astfel, creșterea concentrației de NH_3 în sânge poate cauza suferința centrilor nervoși (encefalopatia hepatică).

Absorbția

Capacitatea de absorbție a mucoasei intestinului gros este apreciabilă (1,2,4). Principala substanță absorbită în gradient osmotic este apa, iar transportul activ de Na^+, contra gradientului de concentrație, precedă transportul de apă, osmolaritatea conținutului colonului rămânând nemodificată. Aldosteronul, hormon cu rol în homeostazia hidrominerală a organismului, produce creșterea conductanței pentru Na^+ în cazul depleției volumului extracelular, jucând astfel un rol important în menținerea balanței hidrice și electrolitice a organismului.

Nu sunt absorbite la acest nivel glucidele, proteinele, lipidele ca atare și calciul. La nivelul colonului există o secreție netă de K^+ și HCO_3^-. Acesta din urmă determină pH-ul alcalin al lichidului din intestinul gros. Capacitatea crescută de absorbție a intestinului gros este folosită în practica medicală, mai ales la copii, drept cale de administrare a unor medicamente; aici sunt absorbite rapid: anestezicele, sedativele, tranchilizantele și steroizii.

Digestia și absorbția glucidelor

Etapele digestiei

Glucidele constituie o clasă de substanțe universal răspândite în organismul vegetal și animal, iar cantitativ predomină în regnul vegetal (6).

Glucidele alimentare, digerabile și absorbabile, sunt ingerate sub formă de:

a. monozaharide, mai ales hexoze: glucoza (dextroza), fructoza (levuloza), galactoza și sorboza (sorbitolul):

- D (+) glucoza este obținută direct din dietă sau prin digestia dizaharidelor, oligozaharidelor sau polizaharidelor;
- D (+) galactoza este prezentă în lapte ca lactoză, dizaharid care este format din galactoză și glucoză;
- D (-) fructoza este prezentă din abundență în fructe și miere; este cea mai dulce monozaharidă, fiind mult mai ușor asimilabilă comparativ cu glucoza; se întâlnește în formă de dizaharide sau polizaharide; în organism se transformă greu în glucoză;
- D (+) sorboza se găsește în fructele de sorg *(Sorbus aucuparia)* și *Passiflora;*
- L (+) sorboza se găsește în coaja unor fructe și poate servi pentru sinteza vitaminei C; sorboza derivă din glucoză și este mult mai dulce ca aceasta, însă este absorbită mult mai lent, ceea ce asigură menținerea unui nivel ridicat al glicemiei pentru o perioadă lungă de timp postprandial; se utilizează pentru cura de slăbire deoarece reduce senzația de foame;

b. dizaharide, mai ales sucroza (zaharoza), lactoza și maltoza (cerealoza):

- sucroza este cea mai răspândită dizaharidă naturală, prezentă în cantități mari în sfecla de zahăr (8-12%), trestia de zahăr (18-20%) – de unde se extrage pe cale industrială, sorgul zaharat, tulpinile de porumb, ierburi (2-8%); este formată din glucoză și fructoză;
- lactoza este prezentă în laptele tuturor mamiferelor (2-6%), polenul unor flori și fructe tropicale; se formează în cantități mari în zerul obținut la prepararea brânzeturilor; este formată din galactoză și glucoză;
- maltoza este prezentă mai ales în semințele cerealelor în curs de germinare, siropul de malț (60-70%), făina cerealelor; este formată din două unități de glucoză;

c. oligozaharide digerabile – amidon, dextrine și glicogen și nedigerabile – fibre vegetale de celuloză și hemiceluloză:

- amidonul este cel mai abundent poliglucid din plantele superioare unde se formează în frunze prin fotosinteză și apoi este transportat și depozitat în diferite părți ale plantei (semințe, tuberculi, rădăcini etc.); în cantități mari se găsește în boabele cerealelor (40-75%), în tuberculii de cartof (14-18%), plante tropicale (manioc); este format din două componente principale: amilază (20-30%) – molecula de glucoză legată prin C α 1-4 și amilopectină (70-80%) – molecula de glucoză legată prin C α 1-6;
- dextrinele sunt produși rezultați prin încălzirea amidonului la 150-160°C sau produși intermediari rezultați prin hidroliza enzimatică a amidonului sub acțiunea amilazei;
- glicogenul este polizaharidul de rezervă din organismele animale, unde se află în aproape toate țesuturile, mai ales în ficat și mușchi (350-400 g, din care 250-300 g în mușchi); glicogenul muscular este utilizat exclusiv în mușchi ca substanță energetică, pe când cel hepatic se formează prin glicogenogeneză pe seama glucozei plasmatice și servește ca sursă de glucoză, eliberată prin glicogenoliză);
- celuloza, care este specifică regnului vegetal, nu are rol esențial în alimentație deoarece cantitatea care poate fi asimilată este mică; conținutul de celuloză al unor alimente este foarte scăzut (cca 1-2% grâu, secară, ovăz, mei, orez, legume, fructe, cartofi, exceptând hrișca – 11-13%); celuloza din varză, care este mai puțin stabilă, se digeră în cantități mari în tubul digestiv; valoarea alimentară a celulozei constă în stimularea motilității intestinale și a pasajului alimentelor; în țesuturile vegetale celuloza este însoțită de hemiceluloze; numeroase vegetale și fructe bogate în fibre, dacă sunt ingerate în cantități mari, scad timpul de tranzit intestinal.

Glucidele nedigerabile și neabsorbabile din alimentele vegetale pot fi: polizaharide (celuloza, hemiceluloza, lignina, pectina, guma sau mucilagii) și oligozaharide (stochioza, rafinoza).

Glucidele reprezintă, sub raport energetic, 50-65% din valoarea totală a rației alimentare normale și principala sursă de energie pentru reacțiile celulare. Glucidele intră în alcătuirea unor importante molecule, fiind constituenți ai acizilor nucleici, hexozaminelor, glicolipidelor și glicoproteinelor. Din totalul glucidelor ingerate, amidonul, în diferite forme gastronomice, reprezintă cca 60%, sucroza cca 30% și lactoza cca 10%.

Digestia polizaharidelor începe în cavitatea bucală, unde amilaza salivară (ptialina) hidrolizează amidonul preparat și glicogenul până la stadiul de dizaharide (maltoza). Activitatea amilazei continuă și în stomac, unde însuși amidonul ingerat are efect protector față de pH-ul acid. Valoarea amilazei salivare în digestia amidonului este mai mare la nou-născut, la care secreția amilazei pancreatice este scăzută (aceasta acționează în lumenul jejunului și ileonului).

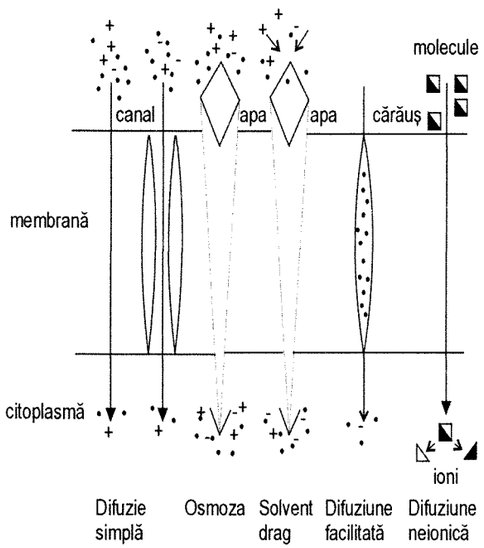


Fig. 3. Principalele etape în digestia și absorbția glucidelor alimentare.

Digestia glucidelor este reluată la nivelul intestinului subțire, unde bogăția enzimelor glicolitice asigură hidroliza tuturor compușilor glucidici. Amilaza pancreatică, mult mai activă decât cea salivară, acționează asupra tuturor formelor gastronomice de amidon și glicogen producând α-*limit* dextrine, maltotrioza și maltoza. Enzimele glicolitice de origine intestinală hidrolizează în continuare, parțial în lumen, parțial în pereții vilari, dizaharidele în monozaharide: lactaza degradează lactoza în glucoză și galactoză, sucraza degradează sucroza în glucoză și fructoză, maltaza degradează maltoza în glucoză, iar o α-*limit* dextrinaza degradează α-limit dextrinele în glucoză (1,3,4,7,8).

Glucidele nedigerabile de tipul celulozei sunt scindate în cantități foarte mici în intestinul gros, sub acțiunea unei celulaze produse de flora bacteriană de fermentație.

Prezența celulozei nedigerate și a hemicelulozei stimulează peristaltismul intestinal.

Absorbția glucidelor

Descompuse sub formă de monozaharide, glucidele sunt absorbite în intestinul subțire, procesul fiind mai activ în jejun și ileon, iar la nivelul jejunului unde concentrația enzimelor și a formelor absorbabile este maximă, absorbția este preponderentă (3,8,9,10).

Viteza de absorbție a monozaharidelor este diferită: mai mică pentru pentoze și mai mare pentru hexoze. Dintre hexoze, galactoza are viteza cea mai mare de absorbție și este urmată de glucoză și apoi de fructoză. Zilnic se absorb sute de grame de glucide. Capacitatea maximă de absorbție este de câteva kilograme.

Mecanismele de absorbție la nivelul polului apical sunt: difuziunea simplă pentru pentoze; difuziunea facilitată pentru glucoză, galactoză și fructoză (glucoza și galactoza au un transportor comun pentru care concurează, iar fructoza are un transportor independent); *solvent drag* pentru glucoză; transport activ secundar pentru glucoză, dependent de Na^+ (simport). La polul bazal au loc procese de transport prin: difuziunea simplă pentru pentoze, transport activ independent de Na^+ pentru glucoză, difuziune simplă și difuziune facilitată, pentru hexoze (fig. 3).

După traversarea barierei intestinale, monozaharidele: pentozele (riboza, dezoxiriboza, fucoza, manoza, xiloza, arabinoza) și hexozele (glucoza, galactoza și fructoza) ajung pe calea sângelui din vena portă la ficat.

Digestia și absorbția proteinelor

Etapele digestiei

Proteinele reprezintă sub raport energetic 13-18% din valoarea totală a rației alimentare normale, iar cca 50% sunt de proveniență animală (6).

Proteinele formează structura fundamentală a celulelor, fiind cei mai abundenți compuși organici din organism. Majoritatea proteinelor se găsește în mușchi, 65-70% din reziduu uscat, iar restul se găsește în sânge, fluidele corpului și secreții (exemplu enzime, hormoni). Proteinele sunt alcătuite din ansambluri de α-aminoacizi și au greutatea moleculară cuprinsă între câteva mii și câteva sute de mii de daltoni. În proteine au fost găsiți frecvent aproximativ 20-25 de aminoacizi comuni:

- esențiali: histidina, leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul, valina, pe care organismul nu-i poate sintetiza;
- neesențiali: alanina, arginina, acidul aspartic, asparagina, citrulina, acidul glutamic, glicina, acidul hidroxiglutamic, histidina, hidroxiprolina, norleucina, prolina, serina, tirozina, pe care organismul îi poate sintetiza din alți aminoacizi.

Unii aminoacizi de importanță fiziologică, de exemplu: coenzima A (cu β-alanina), acidul γ-amino-butiric, creatina (ca fosfocreatina) și ornitina (în ciclul ureic) au funcții importante în organism.

În alimente se pot găsi două categorii de proteine:

- clasa I – proteine complete ce pot asigura toți aminoacizii esențiali în cantități suficiente, pentru creșterea normală și întreținerea organismului (de ex. ouă proaspete);
- clasa II – proteine incomplete ce nu asigură cantități suficiente de aminoacizi esențiali pentru creșterea normală și întreținerea organismului (de exemplu vegetale și cereale).

Pentru o persoană normală (adult de 70 de kg), necesarul minim de proteine este de 0,8 g/kg corp (5-6 g/zi). În cursul sarcinii sau alăptării necesarul crește cu 20-30 g peste dieta recomandată. În cursul alăptării, prin lapte, se pierd cca 12-15 g de proteine zilnic. Copiii necesită cantități de proteine de 2 g/kgcorp/zi pentru creștere.

Proteinele din tractul gastrointestinal derivă din două surse:

- exogenă, alimentară;
- endogenă: 20-30 g/zi din secreția pancreatică; 10 g/zi din secreția biliară și 50 g/zi din secreția intestinală.

Din totalul proteinelor din intestinul subțire (150-180 g/zi), peste 90% se absorb sub formă de aminoacizi.

Proteinele sunt scindate hidrolitic sub acțiunea enzimelor proteolitice secretate în cea mai mare parte sub formă inactivă de precursori – proenzime – care sunt activați în tractul gastrointestinal. După locul de acțiune la nivelul lanțului polipeptidic, ele au fost grupate în *endopeptidaze*, care hidrolizează legăturile peptidice interioare, având locuri specifice de atac, și *exopeptidaze*, care hidrolizează o legătură peptidică terminală (1,3,4,7,8,9,11).

Digestia proteinelor începe în stomac, unde pepsina, activată din precursorul pepsinogen sub acțiunea HCl, hidrolizează legăturile între aminoacizi aromatici, iar gelatinaza lichefiază gelatina. Labfermentul (renina sau chimozina) secretat, se pare, numai la copilul mic în perioada de alăptare (considerat de unii ca pepsinogen) participă la coagularea laptelui în prezența Ca^{2+}. Prin digestia gastrică se eliberează maximum 15% din aminoacizii ingerați.

În intestinul subțire, polipeptidele formate prin digestia gastrică (albumozele și peptonele) și proteinele și polipeptidele alimentare ajunse la acest nivel sunt digerate prin acțiunea proteolitică a enzimelor pancreatice și din mucoasa intestinală. Tripsina este activată de enteropeptidaza intestinală și apoi autocatalitic. Ea activează la rândul său alte numeroase enzime proteolitice pancreatice: chimotripsina, elastaza și carboxipolipeptidazele A și B, care hidrolizează proteinele până la stadiul de oligopeptide și unii aminoacizi liberi. În continuare, aminopeptidazele și dipeptidazele de la nivelul marginii apicale „în perie" a enterocitelor eliberează pe suprafața acestora aminoacizi. Di-, tri- și tetrapeptidele pătrunse în celulele intestinale sunt hidrolizate terminal de peptidazele intracelulare, până la aminoacizi.

Prin digestia intraluminală a proteinelor rezultă 30% aminoacizi și 70% oligopeptide, formate din 2-6 aminoacizi.

Absorbția proteinelor

Cantitatea totală de aminoacizi din intestin formează fondul intestinal al aminoacizilor, realizat în proporție de 50% din proteinele alimentare, 25% din cele secretate de glandele digestive, iar restul de 25% din cele rezultate din digestia celulelor intestinale descuamate. Capacitatea maximă de absorbție este de 500-700 g de proteine (1,3,4,7,12).

În intestinul subțire al omului, proteinele sunt practic digerate în totalitate. Dacă se ingeră cantități mai mici de proteine, ele sunt complet absorbite în duoden și jejunul proximal; la ingerarea unor cantități mai mari de proteine, digestia are loc și în jejunul distal și chiar în ileonul superior. Produșii finali ai digestiei proteinelor – aminoacizii – sunt absorbiți cu viteze diferite: L-aminoacizii, în forma lor naturală, sunt mai ușor absorbiți decât D-aminoacizii; aminoacizii neutri sunt mai ușor absorbiți decât cei bazici. Viteza cea mai mare este în jejun, și cea mai mică în ileon. Zilnic se absorb între 50-100 g de aminoacizi. Se pot absorbi și cantități mici de di- și tripeptide, care sunt hidrolizate enterocitar de către o tripeptidază și două dipeptidaze, până la faza de aminoacizi.

Mecanismele de absorbție la nivelul polului apical sunt: transportul activ prin transportori diferiți pentru aminoacizi neutri, bazici, aromatici și dicarboxilici (simport); transportul activ cuplat cu Na^+ pentru L-aminoacizi neutri (fenilalanina, metionina) similar cu transportul activ de glucoză și Na^+; endocitoza la sugari, pentru anticorpi din colostrul matern și antigeni alimentari; difuziunea în cazul în care concentrația D-aminoacizilor din lumenul intestinal este superioară celei plasmatice. La polul bazal au loc procese de transport prin: difuziune simplă pentru aminoacizi în sânge, difuziune facilitată și exocitoză (fig. 4) (tabelele II, III, IV).

La sugar, se absorb cantități moderate de proteine nedigerate, dintre care proteinele anticorpi provenite din colostrul matern participă la imunitatea pasivă, iar unele din cele antigenice alimentare pătrunse în circulație determină producerea de anticorpi, care la întâlnirea ulterioară cu antigenul pot determina reacții alergice, ca urmare a unei alimentații proteice timpurii (de exemplu ouă). Absorbția proteinelor antigenice, în particular a celor microbiene și virale, are loc în celulele criptelor mucoasei intestinale și în celulele „M" prin endocitoză; ele ajung în țesutul limfoid intestinal (plăci Payer) și activează limfoblastele. Acestea pătrund în circulație și revin apoi la

Tabelul II

Principalele forme de transport implicate în absorbția aminoacizilor și di- și tripeptidelor la nivelul enterocitelor în marginea în perie

Forma de transport	Substanța	Observații
1. Transport activ		
a. transportori specifici		
b. transportori cuplați cu Na^+	aminoacizi bazici (Lys)	sistemul K^+
	aminoacizi cu inel aromatic (Phe, Trp)	sistemul F/W
	aminoacizi neutri (Ala, Gly)	sistemul AG pentru 70% aminoacizi neutri
	iminoacizi (Pro, Hyp, Gly)	sistemul IMINO/G
	aminoacizi acizi (Glu, Asp)	sistemul XED
c. transportori cuplați cu H^+	di- și tripeptide din gelatină și din alimente ce conțin carnozină și anserină	funcționează și în caz de malabsorbție
2. Difuziunea facilitată	aminoacizi bazici (Lys)	sistemul K^-
	aminoacizi neutri (Leu, Ala)	sistemul L/A pentru 20% aminoacizi neutri
3. Difuziunea simplă	orice aminoacid	pentru 10% aminoacizi

Tabelul III

Principalele forme de transport implicate în absorbția aminoacizilor și di- și tripeptidelor la nivelul enterocitelor laterobazal

Forma de transport	Substanța	Observații
Transport activ	aminoacizi neutri (Ala)	sistemul A
a. transportori cuplați cu Na^+	aminoacizi (Ser, Cys, Glu)	sistemul ASC
		sistemul Q
b. transportori specifici	Ala, Ser, Cys	sistemul q

Tabelul IV

Eliberarea aminoacizilor din enterocit

Forma de transport	Substanța	Observații
1. Difuziunea facilitată	aminoacizi neutri	sistemul L pentru 51% aminoacizi
2. Difuziunea simplă	orice aminoacid	pentru 46% aminoacizi

mucoasa intestinală și alte epitelii, unde se vor secreta IgA și IgM. Imunitatea secretorie este un mecanism important de apărare. Din cantitatea totală a proteinelor ingerate, numai 2-3% scapă digestiei și absorbției. Acestea pătrund în colon, unde pot fi digerate sub acțiunea bacteriilor. Principalele etape ale digestiei și absorbției proteinelor sunt prezentate în fig. 5.

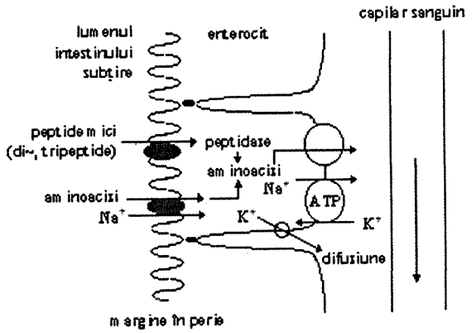


Fig. 4: Mecanismul de absorbție a aminoacizilor și peptidelor mici în intestinul subțire.

Digestia și absorbția lipidelor

Etapele digestiei

Lipidele sunt esențiale pentru funcțiile normale ale organismului, deoarece participă la alcătuirea membranelor celulare, sunt precursoare ale acizilor biliari, ale hormonilor sterolici, prostaglandinelor și leucotrienelor; au rol energetic.

Organismul uman este capabil să sintetizeze majoritatea lipidelor, cu excepția *acizilor grași esențiali polinesaturați:* linoleic, linolenic și arahidonic, care trebuie incluși în dietă (6).

Lipidele se găsesc în hrană în cantități mari în unele alimente de origine animală (unt, slănină, untură, seu topit, carne grasă, smântână și brânzeturi) și de origine vegetală (margarină, uleiuri vegetale, nuci și alune, ricin și susan). În cantități reduse, lipidele sunt prezente în partea comestibilă a plantelor, în fructe, cereale, ciuperci. Peste 90% din conținutul lipidic al dietei se află sub formă de trigliceride.

Lipidele sunt un grup de substanțe chimice diverse, care sunt insolubile în apă, dar solubile în solvenți organici, ca eter și cloroform. Ele au fost grupate în:

- saturate, prezente în lapte și derivate lactate, ouă, carne, ulei de pește (hering și cod);
- nesaturate, în majoritatea uleiurilor vegetale.

Lipidele reprezintă între 20-30% dintre cerințele energetice ale unei rații alimentare normale. Principalele clase de lipide alimentare sunt: trigliceridele acizilor grași, lipidele structurale (fosfolipide, sfingolipide, glicolipide) și colesterol esterii. Pe lângă acestea, în lumenul intestinal se găsesc și lipidele biliare (acizi biliari, lecitină, colesterol), precum și cele rezultate din descuamarea celulelor intestinale și provenite din bacterii moarte.

Digestia lipidelor începe prin acțiunea lipazei linguale secretate de glandele salivare Ebner și a lipazei gastrice; prima este activă în stomac și poate digera peste 30% dintre trigliceridele alimentare până la faza de acizi grași și 1,2-diacilgliceroli, cea de-a doua de mai mică importanță, exceptând insuficiența pancreatică, hidrolizează trigliceridele emulsionate (lapte, frișcă etc.) în acizi grași și glicerol. Digestia lipidelor continuă intraluminal în duoden, unde lipaza pancreatică, cea mai puternică enzimă lipolitică din tubul digestiv, hidrolizează legăturile 1 și 3 ale trigliceridelor rapid, comparativ cu acțiunea asupra legăturii 2. Acțiunea sa este potențată de către sărurile biliare și de către Ca^{2+}, Mg^{2+}, cloruri și bicarbonați de Na^+ și K^+.

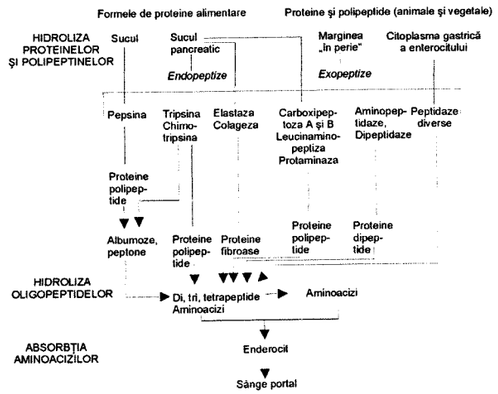


Fig. 5. Principalele etape în digestia și absorbția proteinelor alimentare.

Lipaza pancreatică acționează asupra lipidelor emulsionate în intestinul subțire, prin acțiunea ca detergent a sărurilor biliare, lecitinei și monogliceridelor, doar în prezența colipazei pancreatice, care se fixează pe suprafața picăturilor de lipide emulsionate, dislocând agenții emulsionați și favorizând ancorarea sa. Rezultatul hidrolizei este formarea de 80% acizi grași liberi, 10% acizi fixați în di- și monogliceride, 10% acizi rămân în trigliceride neatacați.

Lipaza intestinală contribuie la hidroliza lipidelor doar în proporție de 2-5%, formând digliceride, monogliceride, acizi grași și glicerol.

Cea mai mare parte a colesterolului alimentar este în formă esterificată de colesterol esteri ce sunt hidrolizați de colesterol ester hidrolaza pancreatică, care eliberează colesterolul liber și acidul gras. Fosfolipidele sunt degradate de fosfolipaza A_2 pancreatică în acizi grași și lizofosfolipide. Lecitinaza intestinală hidrolizează lecitina.

Absorbția lipidelor

Fazele absorbției lipidelor sunt: intraluminală (captarea produșilor de digestie lipidică din lumen) și intracelulară, enterocitară (transportul intracitoplasmatic, resinteza trigliceridelor, lecitinei și reesterificarea colesterolului), asamblarea lipoproteinelor și eliberarea în circulația limfatică sau sangvină (1,3,4,7,11,13).

Procesul de emulsionare și hidroliză a lipidelor interferează. Acizii biliari singuri sunt agenți slab emulsionați, dar când ating nivelul critic la nivelul marginii „în perie" (concentrație critică micelară de 1-2 mM/l), în prezența fosfolipidelor și monogliceridelor, formează agregate sferice sau cilindrice, cu diametrul de 200-5000 nm, numite *micelii.* Acestea prezintă o parte hidrofilă externă și o parte hidrofobă internă, care conține produșii de digestie insolubili în apă ai lipidelor: acizi grași, monogliceride, colesterol, precum și vitamine liposolubile. Miceliile se deplasează în sensul gradientului de concentrație prin stratul de lichid luminal (apă), staționar, din vecinătatea marginii „în perie" a enterocitelor. Aici lipidele difuzează din micelii și realizează o soluție saturată cu lipide, în contact intim cu epiteliul absorbant. Lipidele pătrund apoi în celule prin difuziune pasivă și sunt rapid esterificate, menținând un gradient de concentrație favorabil dinspre lumen înspre celulă. Acizii biliari difuzează înapoi spre lumen, refăcând noi micelii.

Absorbția lipidelor are loc la nivelul intestinului subțire, în cantități variabile, din care 87% în jejun și doar 13% în ileon. După o ingestie moderată de lipide se absorb 95% sau chiar mai mult. Materiile fecale conțin cca 5% lipide provenite probabil din detritusuri celulare și microorganisme și din lipidele nedigerate. Zilnic, se absorb cca 100 g de lipide sau chiar mai mult, capacitatea maximă fiind apreciată la 500-1000 g.

La nivelul marginii „în perie" a enterocitului au loc următoarele forme de transport al lipidelor: difuziunea glicerinei hidrosolubile și a lipidelor eliberate din micelii și endocitoza (prin pinocitoză) pentru unele lipide nedigerate, dar emulsionate.

Monogliceridele, colesterolul, acizii grași și vitaminele liposolubile eliberate din micelii intră în celulele mucoasei intestinale prin marginea „în perie", prin difuziune; aici monogliceridele sunt scindate în acizi grași și glicerol. Acizii grași cu lanț lung (majoritatea lipidelor alimentare conține acizi grași cu 16-18 atomi de carbon) vor fi utilizați pentru resinteza de trigliceride și fosfolipide.

Resinteza trigliceridelor din acizi grași, monogliceride, digliceride și glicerol are loc la nivelul reticulului endoplasmic neted, prin activarea inițială a acizilor grași cu coenzima A (CoA lipaza). Glicerolul produs în celulă provine din metabolismul intracelular al glucozei.

Sinteza intracelulară de fosfolipide face parte din procesele care participă la formarea învelișului chilomicronilor.

Trigliceridele resintetizate și colesterol esterii sunt trecuți în reticulul endoplasmic rugos și aparatul Golgi, unde sunt înveliți cu un strat de β-lipoproteine, formând împreună cu colesterolul, fosfolipidele și vitaminele liposolubile particule numite *chilomicroni,* cu diametrul de 100-500 nm. Chilomicronii conțin 85% trigliceride, 7% fosfolipide, 7% colesterol; învelișul lipoproteic – β-lipoproteinic – (1-2%) le conferă forma și le asigură stabilitatea în suspensie, în limfă și plasmă. În zona laterobazală a enterocitului are loc exocitoza chilomicronilor, în spațiile interstițiale, de aici în vasele limfatice și apoi în circulația sangvină, în sângele venos al trunchiului brahiocefalic stâng. Cca 80-90% din grăsimile alimentare pătrund în sânge sub formă de chilomicroni.

Acizii grași cu lanț scurt, sub 12 atomi de carbon, de proveniență alimentară și cei formați intracelular sunt transportați rapid prin difuziune spre sângele portal, sub formă liberă, fiind metabolizați la nivelul ficatului. Glicerina difuzează pasiv în sânge sau limfă.

Acizii biliari eliberați din micelii sunt reabsorbiți activ în proporție de 90% la nivelul ileonului

Tabelul V

Vitaminele hidrosolubile

Vitamine	Necesarul zilnic la adult	Locul și modul de absorbție
B_1 (tiamina, aneurina, vitamina antiberiberică)	1,6 mg (1-2 mg la bărbat și 1,1 mg la femeie) 300 UI	intestin subțire prin transport activ la concentrații mici și pasiv la concentrații mari
B_2 (lactoflavina, riboflavina)	1,8 mg la bărbat și 1,1 mg la femeie	intestin subțire proximal, prin transport activ, cotransport cu Na^+; sărurile biliare influențează absorbția
B_5 (acidul pantotenic, pantotenol)	5-10 mg	intestin subțire (cotransport cu Na^+)
B_6 (piridoxina, adermina)	1-2 mg la bărbat și 1,6 mg la femeie	intestin subțire, prin transport pasiv (difuziune)
PP (niacina, vitamina B_3 sau antipelagroasă, nicotinamida)	12-18 mg	intestin subțire: pasiv prin transport facilitat și activ Na-dependent
biotina (vitamina antiseboreică sau H)	100-200 µg	intestin subțire prin transport activ Na-dependent la concentrații mici și pasiv la concentrații mari
acidul folic: – acidul folinic – acidul pteroil glutamic – vitamina M	250 µg	intestin subțire, prin transport facilitat de Na
B_{12} (cobalamina, factorul extrinsec Castle)	2 mg la bărbat și 1,5 mg la femeie	ileon terminal, prin transport activ cu factorul intrinsec
C (acidul ascorbic, vitamina antiscorbutică, acidul cevitaminic)	50-60 mg	jejun, ileon, prin transport activ, (cotransport cu Na^+ 1:1), difuziune pasivă și facilitată

Tabelul VI

Vitaminele liposolubile

Vitamine	Necesarul zilnic	Locul și modul de absorbție
A: A_1(retinol) și A_2 (dehidroretinol)	5000 U.I. (1000 E.R.) 700 µg la femeie și 1000 µg la bărbat	intestin subțire prin transport pasiv, după fixarea pe proteina fixatoare de retinol
D (calciferol): D_2 (ergocalciferol) și D_3 (colecalciferol)	200 U.I. 8 µg la femeie și 10 µg la bărbat	intestin subțire prin transport pasiv, după eliberarea din alimente (încorporare în chilomicroni)
E (α-tocoferol)	8 mg la femeie și 10 mg la bărbat 8-10 UI	intestin subțire prin transport pasiv, o dată cu lipidele (încorporare în chilomicroni)
K (fitokinona)	70-100 µg la bărbat și 60-70 µg la femeie	fitokinonele din plantele verzi se absorb activ în intestinul subțire proximal, iar menakinonele formate în intestin se absorb pasiv

E.R. = echivalent retinol U.I. = unitate internațională 1 U.I. = 0,025 mg

și se reîntorc la ficat, de unde sunt din nou secretați prin bilă (circuitul entero-hepatic).

Principalele etape ale digestiei și absorbției lipidelor sunt prezentate în fig. 6.

Digestia și absorbția acizilor nucleici

Acizii nucleici – ARN și ADN – desprinși din nucleoproteine de tripsină, sunt degradați în nucleotide de nucleazele pancreatice și intestinale. Nucleotidele sunt apoi scindate în nucleozide și acid fosforic de nucleotidazele localizate la nivelul suprafeței luminale a celulelor mucoase. Nucleozidele sunt scindate de către nucleozidaze în constituenții glucidici: pentoze (riboz și dezoxiriboz) și baze purinice și pirimidinice. Pentozele sunt absorbite pasiv, prin difuziune, iar bazele purinice și pirimidinice prin transport activ, în sângele portal (1,3).

Absorbția vitaminelor

Vitaminele sunt substanțe organice necesare în cantități infime, pentru funcțiile metabolice normale, creșterea și întreținerea organismului (tabelele V, VI) (3,11,15,18).

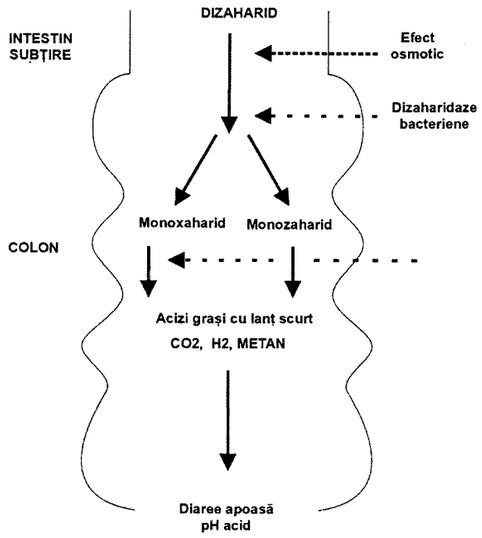


Fig. 6. Principalele etape în digestia si absorbtia lipidelor alimentare.

Vitaminele liposolubile

Absorbția vitaminelor liposolubile – A, D, E, K – este dependentă de căile generale de absorbție a lipidelor alimentare. Vitaminele cu grupări esterificabile – A, D, E – sunt supuse unei hidrolize prealabile, mai ales în stare solubilizată în micelii. Vitamina A se poate absorbi și în lipsa bilei (1,3,4,7,11,14,15).

Prin membrana apicală, vitaminele trec prin mecanisme pasive, de difuziune, cu excepția vitaminei K. În citoplasma enterocitară ele sunt reesterificate, exceptând vitamina E. Vitaminele liposolubile colectate de chilomicroni și de prebetalipoproteine, exceptând tot vitamina E, părăsesc enterocitul prin exocitoză, pe calea limfatică, iar o altă parte, cum este cazul vitaminelor A și E, și pe cale portală, ca molecule libere.

Vitamine hidrosolubile

Vitaminele hidrosolubile (complexul B, P, PP, acidul folic, C, H) se absorb în general rapid la nivelul jejunului, cu excepția vitaminei B_{12} care este absorbită în ileon. Transportul prin membrana enterocitului este pasiv prin: difuziune simplă pentru vitaminele B_2, B_6, PP; difuziune facilitată pentru vitamina C; *solvent drag* pentru acidul folic și activ pentru vitaminele B_{12}, C, acid folic și biotina. Vitaminele hidrosolubile părăsesc enterocitul pe cale portală (1,3,4,7,11,14,15).

Dintre vitaminele hidrosolubile o importanță deosebită o prezintă acidul folic și vitamina B_{12}.

Acidul folic (acidul pteroilglutamic, $PteGlu_1$)

Numit și vitamina B_9 sau vitamina M, provine din alimente sau poate avea origine endogenă bacteriană, în intestin. Se găsește sub formă de poliglutamați – folacine ($PteGlu_8$) – în vegetalele bogate în clorofilă, cereale sau ca urmare a sintezei endogene și sub formă de monoglutamați – $PteGlu_1$ – în ficat, banane, nuci, drojdie de bere. Necesarul zilnic este de 100 µg, maximum recomandat fiind de 400 µg.

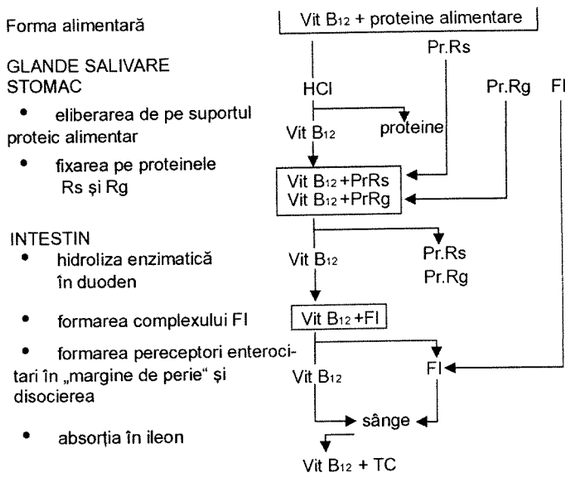
Se absoarbe sub formă de monoglutamați, formele de poliglutamați fiind supuse unei hidrolize secvențiale, care are loc la nivelul marginii „în perie" a enterocitelor, în prezența unei folat conjugaze. Absorbția are loc la nivelul jejunului fie sub formă de acid folic ($PteGlu_1$) cu ajutorul unui transportor dependent de Na, fie în formă metilată și redusă de acid tetrohidrofolic ($PteGlu_1$).

Acidul folic, sub forma derivaților $PteGlu_4$ și $PteGlu_2$, este activ biologic, având rol de coenzimă în numeroase procese metabolice. Deficitul de acid folic se manifestă prin anemie megaloblastică.

Vitamina B_{12} (cobalamina)

Numită și vitamina antipernicioasă, provine din alimente ca laptele, ouăle, ficatul, carnea, drojdia de bere, pâinea integrală. Poate pătrunde în organism și prin ingestia de bacterii odată cu hrana sau poate fi sintetizată de microorganismele din colon, fără a fi absorbită. Necesarul zilnic este de 2-3 g. Vitamina B_{12} este depozitată predominant în ficat (cca 5 mg), ceea ce explică întârzierea apariției semnelor clinice în cazul deficitului de vitamină.

Odată eliberată de pe suportul proteic din alimente, cobalamina se fixează la pH-ul gastric acid pe proteina R sau haptocorrina (o glicoproteină care migrează electroforetic rapid), de proveniență salivară și gastrică. Complexul cobalamină/proteină R părăsește stomacul și este hidrolizat la pH-ul alcalin din duoden, de către o protează pancreatică. Cobalamina eliberată se combină la acest nivel cu factorul intrinsec Castle, produs de celulele parietale gastrice și ajunge până la nivelul ileonului terminal. Complexul cobalamină/factor intrinsec se fixează pe receptori specifici enterocitari de la nivelul marginii în perie", unde este disociat; aici, după decuplarea de factorul intrinsec, are loc absorbția separată a celor două componente ale complexului. Cobalamina este absorbită activ la nivelul ileonului și trece în sângele portal, fiind transportată de transcobalamine (glicoproteine de origine leucocitară): cele de tip I și III o transportă spre țesuturi, iar cea de tip II, în celule. Principalele etape în absorbția vitaminei B_{12} sunt prezentate în fig. 7.



Pr, Rs proteina rapidă salivară; Pr, Rg proteina rapidă gastrică
Fl - factorul int. sec; TC - transglobalamină

Fig. 7. Principalele etape în absorbția vitaminei B_{12}

Vitamina B_{12} are rol de coenzimă în reacțiile enzimatice de transmetilare și izomerizare; împreună cu acidul folic intervine în etapa finală de sinteză a ARN-ului; se pare că participă la procesul de mielinizare a neuronilor. Deficitul de cobalamină poate apărea în cazul transferului deficitar al vitaminei de pe proteina R, pe factorul intrinsec: insuficiența pancreatică (deficit de bicarbonat) sau în sindromul Zollinger-Ellison (exces de H^+), în cazul absenței factorului intrinsec (atrofii ale mucoasei gastrice) și în cazul unei alimentații exclusiv vegetariene. Deficitul vitaminei produce anemia pernicioasă.

Absorbția apei și electroliților

Cantitatea de apă prezentă în tubul digestiv este extrem de importantă, deoarece: desfășurarea digestiei și absorbției necesită apă pentru menținerea fluidității conținutului luminal; sistemele enzimatice digestive își desfășoară acțiunea hidrolitică în mediu lichid extra- sau intracelular; absorbția nutrimentelor se face în cea mai mare parte după o hidroliză prealabilă; mecanismele pasive de transport sunt condiționate de prezența apei.

Substanțele minerale reprezintă 6% din greutatea corpului sau 4-5% din reziduul, uscat (cenușă). Toate elementele minerale biogene sunt esențiale organismului, pentru că nu pot fi sintetizate sau înlocuite.

Bioelementele sunt elemente minerale necesare structurilor tisulare și desfășurării funcțiilor normale ale organismului. După necesitățile organismului pentru minerale, acestea au fost diferențiate în macroelemente și microelemente. Macroelementele sau elementele majore sunt necesare în concentrații peste 100 ppm (părți/milion) în dietă, în timp ce microelementele sau oligoelementele sunt necesare organismului în concentrații sub 100 ppm sau chiar de ordinul ppb (părți/bilion).

Dintre microminerale, unele ca As, Co, Pb, Sn au efecte nedorite, chiar toxice, mutagene sau cancerigene.

Elementele minerale au fost clasificate și în funcție de sarcina electrică în cationi: Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^+, Na^+, Fe^{2+}, Mn^{2+} și anioni sau grupări anionice: Cl^-, I^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-}, HCO_3^- etc. Pe baza valenței și importanței în nutriție s-au diferențiat cationi monovalenți (K^+ și Na^+) care se absorb în cantități crescute și între care există interrelații strânse și cationi bivalenți (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}) care se absorb în cantități scăzute (3,4,7,16,17,18,19, 20).

În prezent, în nutriție se acordă o atenție deosebită oligoelementelor, care se recomandă sub forma diferitelor suplimente alimentare, oferite de numeroase firme producătoare.

Absorbția apei

În tubul digestiv este prezentă zilnic o cantitate de 7-10 l de apă, din care 1,5-2 l provin din lichidele ingerate, restul de 5,5-8,5 l fiind reprezentat de secrețiile digestive ale mucoasei gastrointestinale și ale glandelor anexe. Cea mai mare parte a acestei cantități de apă (90%) este absorbită la nivelul intestinului subțire (8,5 l), prin

Tabelul VII

Turnoverul apei în tractul gastrointestinal (valori în ml/24 ore) (1,4,6)

a. Intrări:	
Ingestia: alimente și lichide	2000
Secrețiile endogene digestive	
– secreția salivară	1000-1500
– secreția gastrică	2000-2500
– secreția biliară	500-1000
– secreția pancreatică	1000-1500
– secreția intestinală	1000-2000
b. Absorbție/reabsorbție	
– jejun	4000-5500
– ileon	2000-3500
– colon	1300-1400
c. Pierderi prin fecale	100-200

Tabelul VIII

Constituenții ionici din fluidul intestinal la diferite niveluri (17)

Nivelul	Rata fluxului (ml/24ore)	Concentrația (mEq/l) Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Osmolalitatea (mOsm/kg)
Duoden	9000	**60**	**15**	**60**	**15**	variabilă
Jejun	3000	**140**	**6**	**100**	**3**	izotonică
Ileon	1000	**140**	**8**	**60**	**70**	izotonică
Colon	100	**40**	**90**	**15**	**30**	izotonică

Tabelul IX

Absorbția principalilor electroliți în lumenul intestinal (valori în mmoli/l)

Electrolitul	Cantitatea din lumenul intestinal	Absorbția în jejun și ileon	Cantitatea din lumenul colonic	Absorbția în colon
Na^+	800	600	200	197
K^+	100	90	10	2
Cl^-	700	600	100	98

funcția de desicație, randamentul de transport al apei spre sistemul venos portal putând atinge chiar 99%. Jejunul poate absorbi până la 5,5 l de apă, ileonul până la 2 l, iar colonul între 0,1-1,3 l. Capacitatea maximă de absorbție a fost apreciată la 20 l/zi. Permeabilitatea epiteliului intestinal se diminuează spre rect, prin materiile fecale eliminându-se din organism 0,1-0,2 l de apă (1,3,4).

Absorbția netă a apei este rezultanta a două procese antagonice, bidirecționale, lumen – enterocit, determinate de presiunea osmotică și presiunea hidrostatică. Apa traversează pasiv, izoosmotic, în ambele direcții, mucoasa intestinului subțire, fluxul bidirecțional fiind mai rapid în jejun și mai lent în ileon și colon. Apa antrenează o serie de componenți electrolitici și neelectrolitici, dacă GM a acestora nu depășește 0,18 Kd. Chilul intestinal are o osmolaritate variabilă, în funcție de alimentele ingerate, însă ajuns în jejun, osmolaritatea sa devine izotonă; absorbția alimentelor ingerate obligă și apa să treacă spre interstițiu, conservând osmolaritatea luminală. În colon, permeabilitatea mucoasei pentru apă este mult mai scăzută față de intestinul subțire (tabelele VII, VIII, IX).

Absorbția mineralelor

Sodiul

Ca și apa și alți electroliți, Na^+ are un flux bidirecțional, mai intens în jejun și duoden. Pătrunde în enterocit la nivel apical pasiv, dar și prin mecanisme active: dependente de nutrimente (transport cuplat cu al glucozei sau al galactozei sau transport cuplat cu cel al aminoacizilor neutri) sau independente de nutrimente (uniport și coport cu H^+, K^+ sau Cl^-). Este expulzat în regiunea laterobazală a celulei prin pompa de Na^+-K^+. Trecerea Na^+ prin mucoasa intestinală realizează un gradient electrochimic, care atrage, în enterocit la nivel apical, alături de Na^+ și cationi de K^+ și H^+ din lumenul intestinal și ulterior Cl^-, ionul de lactat și de bicarbonat.

Transportul Na^+ cuplat cu al glucozei permite ca prezența acesteia în intestin să favorizeze absorbția Na^+ și invers, ceea ce constituie baza fiziologică a tratamentului cu soluții de glucoză-electroliți (Na^+, K^+, Cl^- și HCO_3^-), pentru rehidratarea pacienților cu diaree holeriformă, la care absorbția glucozei este normală (fig. 8 și 9).

Activitatea pompei de Na^+-K^+, care expulzează 3 Na^+ și introduce 2 K^+ în celulă, este

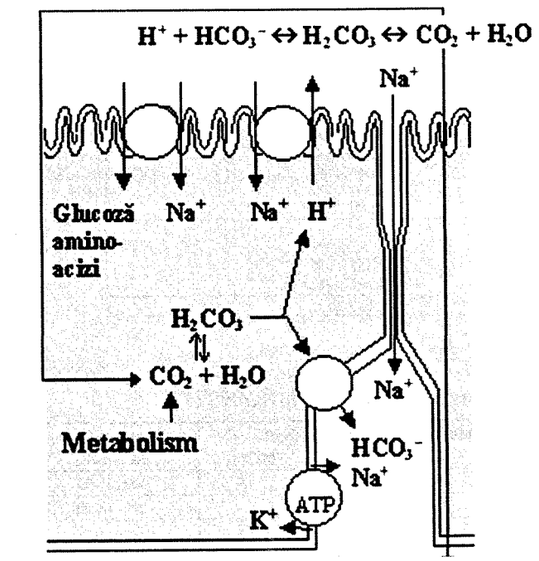


Fig. 8. Absorbția de Na^+ în jejun (adaptare după Rhoades și Tanner, 1995).

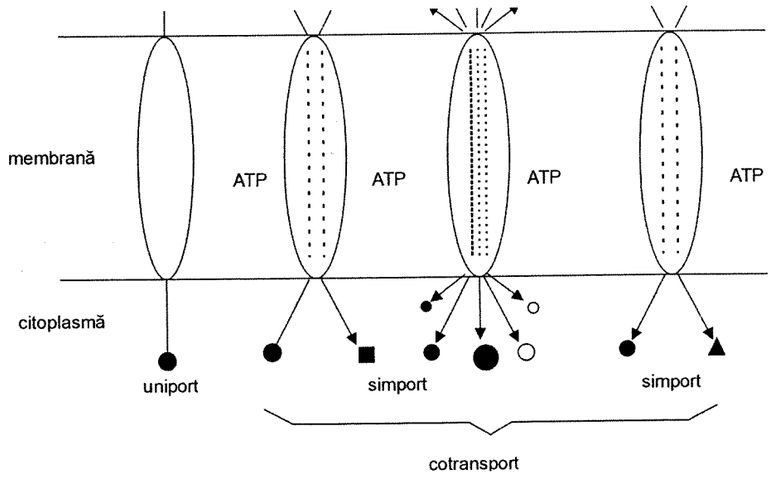


Fig. 9. Absorbția Na^+ în ileon (adaptare după Rhoades și Tanner, 1995).

inhibată laterobazal de ouabaină și este stimulată de aldosteron. Amiloridul în concentrații mici blochează canalele luminale de Na^+ la nivelul colonului distal, iar aldosteronul crește numărul acestora. Ingerarea unor cantități reduse de Na^+ determină o absorbție mai crescută de ioni, deoarece hiponatremia stimulează secreția de aldosteron, care favorizează absorbția intestinală și reabsorbția tubulară, cu eliminarea excesului de K^+ și H^+.

Potasiul

Este absorbit pasiv, la nivel apical, ca și ionii de Na^+ și H^+, datorită potențialului intracelular creat prin eliminarea excesivă de Na^+ la nivel laterobazal. Absorbția sa pe traseul intestinului subțire este mai redusă, intrând în concurență cu alți cationi Na^+ și H^+. Pe de altă parte, K^+ este un ion caracteristic intracelular, aici aflându-se în concentrație crescută ce este menținută și prin activitatea pompei Na^+-K^+, care introduce ionul laterobazal. Mișcarea netă a K^+ este proporțională cu gradientul electric dintre sânge și lumenul intestinal. Pe măsură ce această diferență de potențial crește din jejun spre ileon și spre colon, K^+ este atras spre aceste segmente. Pentru ca K^+ să poată fi absorbit în colon este nevoie de un gradient de concentrație lumen – sânge, superior celui din intestinul subțire. Acumularea K^+ în colon este parțial compensată de activitatea pompei de K^+-H^+, de la nivelul membranei luminale a celulelor din colonul distal, unde K^+ este introdus activ în celulă. În colon predomină secreția de K^+. Distribuția K^+ pe traseul tubului digestiv, de la jejun spre colon, explică de ce scăderea lichidului ileal și colonic, în diaree cronică, poate duce la hipokaliemie. O dietă prelungită bogată în K^+ determină o secreție crescută de aldosteron și, consecutiv, și o secreție crescută de K^+ în colon.

Clorul

Se absoarbe în cea mai mare măsură în dependență de Na^+ la nivelul jejunului și cuplat cu secreția de HCO_3^-, la nivelul ileonului (raport de 1:1). Este secretat în lumenul intestinului subțire prin canalele de Cl^-, activate de AMPc. Creșterea AMPc produsă de enterotoxinele secretate de *vibrionul holeric* și de *Escherichia coli* determină o secreție crescută de Cl^- și inhibă transportorul pentru Na^+, reducând absorbția NaCl. Ca urmare, creșterea electroliților și apei în intestin cauzează diaree.

Bicarbonatul

Se absoarbe rapid în jejun, când depășește o anumită concentrație, iar la nivelul ileonului și colonului este absorbit sau secretat în funcție de concentrația sa. În ileon, absorbția activă a Cl^- este cuplată cu secreția de HCO_3^-, care tinde să crească alcalinitatea conținutului intestinal. La creșterea concentrației de HCO_3^-, acesta este absorbit, în schimbul unei secreții intraluminale de H^+. În ileon și colon, unde concentrația de HCO_3^- este mică, acesta este secretat. Transferul de HCO_3^- este împiedicat de acetazolamidă, ceea ce demonstrează participarea anhidrazei carbonice la sinteza sa.

Magneziul

Mg^{2+} este un ion predominant intracelular, care se absoarbe greu, lent și pasiv; absorbția are loc tardiv, după ingestie și durează mult, fiind uniformă în tot intestinul și necorelată cu necesitățile organismului. Absorbția sa este facilitată de proteine.

Calciul

Organismul uman adult conține 1100 g (27,5 moli) calciu, respectiv 1,5% din greutatea corporală. Aproape 99% din calciu intră în structura scheletului, iar restul de 1% se află în plasmă, lichid interstițial și citoplasma celulară.

Sursele de Ca^{2+} sunt reprezentate de lapte și produsele lactate, gălbenușul de ou, peștele, carnea, zarzavaturile și fructele. Dieta zilnică conține cca 1000 mg (25 mmoli).

Calciul alimentar este absorbit în mod obișnuit între 30 și 80%, în funcție de necesitățile momentane ale organismului. Calciul alimentar și medicamentos se absoarbe numai în formă solubilă, ionizată, în cea mai mare parte în jejun: 90% activ și 10% pasiv.

Transportul activ este facilitat de 1,25-dihidroxicolecalciferol, metabolit al vitaminei D_3 format în rinichi, care induce sinteza proteinei fixatoare de calciu la nivelul enterocitului. Rata producerii acestui metabolit este crescută, dacă nivelul calcemiei scade și este scăzută, dacă nivelul calcemiei crește, în acest fel fiind ajustate necesitățile de calciu ale organismului.

Absorbția de Ca^{2+} este favorizată de dieta bogată în proteine, lactoză, arginină, lizină, acid asorbic, vitamina D, săruri biliare și este inhibată de acizii fosforic, oxalic, fitic (care formează săruri insolubile cu calciu), celuloză, acizi grași cu lanț lung.

Ca^{2+} ionizat intervine în numeroase procese: mesager secund vital, coagularea sângelui, contracția musculară, transmiterea sinaptică, permeabilitatea membranelor, activarea tripsinei, stimularea mitozelor.

Deficitul de calciu produce: tetanie, rahitism și osteoporoză.

Fosforul

Se absoarbe pasiv, atras în lichidul intercelular de Na^+, conform gradientului de încărcare electrică.

Fierul

Organismul uman adult conține cantități reduse de fier, cca 5g, din care: 65-70% în hemoglobină, 3-4% în mioglobină, 13-15% în feritină, 12-20% în hemosiderină, 0,1% în transferină și 0,2-1% în enzimele respiratorii. Scăderile fierului sunt în general neregulate și depozitele de fier sunt dependente de modificările ratei de absorbție.

Sursele de Fe ale organismului uman sunt alimentele vegetale: legumele verzi și fructele și alimentele de natură animală – carnea, ficatul, gălbenușul de ou, laptele. Fierul alimentar se găsește în forme anorganice – săruri feroase (Fe^{2+}) și săruri ferice (Fe^{3+}) și forme organice – în structura porfirinică a hemului din hemoglobină și mioglobină (Fe^{2+}). Dieta zilnică conține între 10-25 mg de fier în forme nonhem de origine vegetală și hem de origine animală. Din capacitatea totală de fier ingerată: forma hem se absoarbe mai bine, în proporție de 10-20%, fără a fi afectată de factorii intraluminali sau de compoziția dietei, pe când forma nonhem se absoarbe mai puțin, în proporție de 1-6%, din cauza intervenției unor factori luminali de control.

Absorbția fierului se face în proporție de 3-6% din cantitatea ingerată și este diferită în raport de sex și necesități: la bărbați, între 0,6-2 mg/zi și la femei – din cauza pierderilor menstruale – și la pacienți cu deficit de Fe, între 1,2-4 mg/zi. După hemoragii acute, absorbția se poate menține crescută maxim 3 zile.

Fierul nehemic se absoarbe mai greu. Pentru a fi absorbit, fierul nehemic trivalent (Fe^{3+}) este

redus la forma feroasă de fier bivalent (Fe^{2+}) în stomac: conversia este facilitată de substanțele reducătoare: HCl și acidul ascorbic. Fe^{2+} este mult mai solubil, absorbția sa fiind accelerată prin cuplarea cu aminoacizi, polipeptide cu lanțuri scurte, lactoză, fructoză sau acid citric. Alimentele cu conținut crescut de fitați, fosfați,

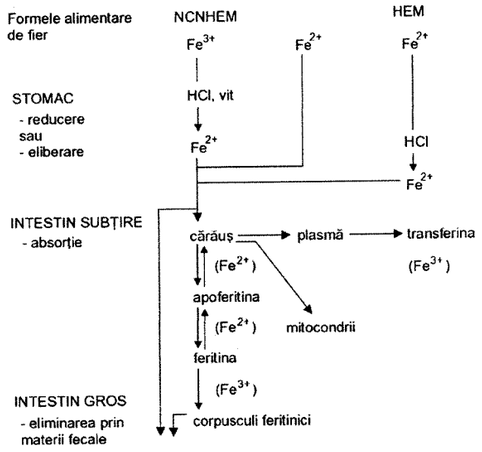


Fig. 10. Reglarea absorbției fierului în mucoasa intestinală (adaptare după Ganong, 1997 și Rhoades și Tanner, 1995).

oxalați, fosfoproteine și fibre vegetale limitează absorbția, de asemenea, inhibată de sucul pancreatic. Fierul hem bivalent (Fe^{2+}) este eliberat din hemoglobină sau mioglobină în prezența HCl din sucul gastric și este transportat din stomac spre intestinul subțire.

Atât fierul provenit din formele nonhem, cât și cel din formele hem, este absorbit activ la nivelul duodenului și jejunului superior, trecerea fiind favorizată de o proteină din citosolul enterocitelor, denumită mobilferina. Pătruns în enterocit, Fe^{2+} se fixează pe un cărăuș intracelular care îl poate distribui fie mitocondriilor (pentru refacerea hemoproteinelor mitocondriale), fie unei proteine intracelulare numită apoferitină. Aceasta este o proteină globulară cu GM de 440 kD și 24 de subunități; prin fixarea de fier se transformă în feritină, moleculă care conține 4500 atomi de fier (20-25% fier). Apoferitina acționează ca o feroxidază, care oxidează Fe^{2+} în Fe^{3+} și îl include în feritină sub formă de micelii de hidroxifosfat feric, în cele 24 de subunități. Fierul este eliberat de pe feritină după reducerea sa la forma Fe^{2+}. Saturarea apoferitinei cu fier se manifestă prin apariția în mucoasa intestinală a unor corpusculi feritinici. Prin descuamarea enterocitelor feritina se elimină în tractul digestiv. Transferul fierului din enterocite în plasmă se face prin intermediul

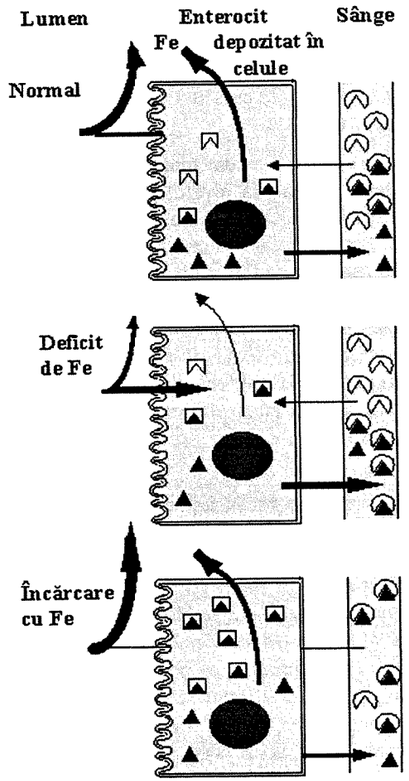


Fig. 11. Principalele etape în absorbția fierului.

cărăușului, denumit transferina mucoasei (similară transferinei serice). Ritmul absorbției fierului este în funcție de starea de saturare a sistemului apoferitină-feritină, fiind scăzut când cantitatea de feritină din celulele intestinale este crescută, și crescut, ori de câte ori cantitatea de apoferitină crește. Fierul absorbit pătrunde în sângele portal și este preluat de către o β_1-globulină plasmatică transportoare, transferina sau siderofilina. Transferul fierului din celulele intestinale în sânge este favorizat de încărcarea redusă cu fier a transferinei serice (fig. 10 și 11).

Cantitatea de fier absorbită este în funcție de 2 factori principali: conținutul total de fier din organism și ritmul eritropoezei. Absorbția fierului se face în două viteze: rapidă (30-60 de min; 60-70% din cantitatea absorbită) și lentă (12-24 de ore).

Tulburările de absorbție sunt determinate de: scăderea cantității de substanțe reducătoare din alimente (cisteina, acidul ascorbic) sau a HCl din sucul gastric, consecutivă de ex. gastrectomiei

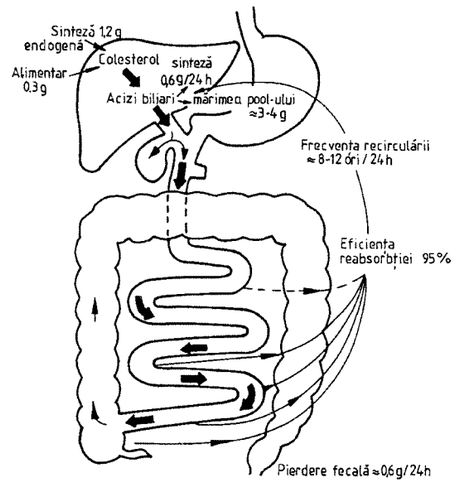


Fig. 12. Circulația entero-hepatică a acizilor biliari.

parțiale; formării unor complexe insolubile ale fierului (fitați, fosfați, oxalați) ca urmare a unei alimentații neadecvate; scăderii suprafeței de absorbție intestinală în sindromul de intestin scurt. Deficitul de fier produce anemie microcitară hipocromă, feriprivă.

Absorbția acizilor biliari

Acizii biliari sunt acizi carboxilici C-24, având un nucleu steroid, cu una sau mai multe grupări hidroxil și un lanț lateral cu cinci atomi de carbon. Structura moleculei cuprinde un nucleu ciclopentano-perhidrocolantrenic saturat și un lanț lateral alifatic cu cinci atomi de carbon, atașat în poziția 17 β pe inelul D, cu gruparea carboxil în poziția C-24.

Acizii biliari primari sunt acizii biliari sintetizați în ficat: acidul colic (acidul 3α, 7α, 12α-trihidroxi-5β-colanoic), acidul chenodezoxicolic (acid 3α,7α-dihidroxi-5β-colanoic). *Acizii biliari secundari* iau naștere în cursul fazei intestinale a circulației enterohepatice a acizilor biliari primari, prin dehidroxilare: acidul dezoxicolic (acid 3 α,12α-dihidroxi-5β-colanoic) și acidul litocolic (acid 3α-hidroxi-5β-colanoic), fiind posibile însă și alte transformări.

Acizii biliari sunt supuși circulației entero-hepatice, termen care desemnează totalitatea secvențelor metabolice ale acizilor biliari și cuprinde mai multe etape: biosinteza, excreția hepato-canaliculară, faza intestinală, faza intestino-portală, extracția hepatocitară și reexcreția hepato-canaliculară (fig. 12). Ea reprezintă un mecanism deosebit de eficient, care permite conservarea și reutilizarea acizilor biliari.

Absorbția intestinală reprezintă mecanismul fundamental de conservare a acizilor biliari și se produce pe toată lungimea tractului intestinal, cu diferențe regionale în ceea ce privește mecanismul implicat și eficiența procesului.

Absorbția pasivă se produce pe toată lungimea tractului digestiv:

- *la nivelul jejunului* afectează acizii biliari liberi și conjugații cu glicină ai acizilor biliari dihidroxilați, realizând în acest fel o circulație jejuno-hepatică, spre deosebire de circulația ileo-hepatică, condiționată de transportul activ; capătă o semnificație deosebită în condițiile populării bacteriene intestinale proximale, care produce deconjugarea acizilor biliari, contribuind la conservarea circulației entero-hepatice;
- *la nivelul ileonului* procesul de absorbție pasivă se desfășoară paralel cu absorbția activă;
- *la nivelul colonului* absorbția pasivă se corelează invers cu numărul grupărilor hidroxilice și gradul ionizării; în ordinea eficienței absorbției pasive: acizii biliari monohidroxilați > dihidroxilați > trihidroxilați, iar pentru acizii dihidroxilați, acidul chenodezoxicolic > acidul ursodezoxicolic; colonul absoarbe zilnic 100-200 mg de acid dezoxicolic și 20-60 mg de acid litocolic, în sindroamele de malabsorbție ale acizilor biliari îndeplinind rolul de „rezervă" anatomică și funcțională.

La aceste mecanisme de absorbție pasivă se adaugă absorbția paracelulară limitată cantitativ a acizilor biliari conjugați.

Se apreciază că pe toată lungimea tractului intestinal, mecanismul de absorbție pasivă este responsabil de conservarea a 15% din acizii biliari aflați în circulația enterohepatică.

Absorbția activă se realizează la nivelul celulelor epiteliale ileale, prin transportorul apical dependent de Na al acizilor biliari (ASBT), a cărui sinteză este codificată de o genă localizată pe cromozomul 13 q33 (SLC 10A2) (21).

Extracția hepatocitară din circulația portală este dependentă, în principal, de peptida cotransportoare sodiu-taurocolat, situată la nivelul membranei bazolaterale, iar excreția acizilor biliari de către hepatocit este mediată de pompa de export a sărurilor biliare care este codificată de gena ABCB11 (22).

Bibliografie

1. Ganong WF. Gastrointestinal Function. In: Ganong WF. ed *Review of medical physiology.* 19th ed, Appleton & Lange 1999; V, 25: 447-459.

2. Oproiu A. Sindromul de malabsorbție. În: Gherasim L sub red. *Medicina internă*, vol. III. *Bolile digestive, hepatice și pancreatice.* Ed. Medicală, București 1999; XVI: 305-372; 383.

3. Tache S, Artino MG. Digestia și absorbția în tractul gastrointestinal. În: *Fiziologia aparatului digestiv.* Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca 1998; 9: 178-221.

4. Hăulică I, Neamțu C. Fiziologia aparatului digestiv. În: Hăulică I. sub red. *Fiziologie umană* Ed. a III-a, Ed. Medicală, București 1996; 9: 538-617.

5. Lloys LM, Olsen AV. Disorders of the epithelial transport in the small intestine. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell D.W: Silverstein FE eds. *Textbook of gastroenterology,* 2nd ed. Lippincott Co., Philadelphia, 1995; 1: 661-672.

6. Pocock G, Richards CD. Human Physiology. The Basis of Medicine. Oxford Univ. Press, 1999, 18: 393-430.

7. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Co., 1996, 64: 819-833, 65: 833-844.

8. Guyton A.C., Hall J.E. Pocket Companion to Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Co., 1998, 64: 562-569, 65: 571-578.

9. Carethers JM. Malabsorption. In Henderson J.M. (ed) *Gastrointestinal Pathophysiology.* Lippincott-Raven, 1996; 6: 120-135.

10. Olsen AW, Loyd LM. Carbohydrate assimilation. În Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk EJ (eds). *Bockus Gastroenterology,* 5th Ed. W.B. Saunders Co, 1995; 955-962.

11. Marsh NM, Riley AS. Digestion and absorbtion of nutrients and vitamins. În Feldman M, Scharschamidt FB, Sleisenger HM. (eds). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* 6th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia-London, 1998; 1471-1500.

12. Adibi AS. Protein digestion and absorbtion of its products. În Hanbrich SW, Schaffner F, Berk EJ (eds). *Bockus Gastroenterology,* 5th Ed. WB Saunders Co, 1995; 941-961.

13. Borgstrm B. Fat assimilation. În Hanbrich SW, Schaffner F, Berk EJ (eds). *Bockus Gastroenterology,* 5th Ed. W.B. Saunders Co, 1995; 968-974.

14. Kelly DG. Absorption and its disorders. În Shearman JC, Finlayson NDC, Camilleri M. (eds). *Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver.* 3rd ed., Churchill Livingstone, U.K., 1997, 3, 13: 337-377.

15. Rhoades RA, Tanner GA. Medical physiology. Little, Brown and Co, 1995, 26:487-505, 27: 505-530, 28: 530-569.

16. Kaunitz JD, Barett KE, McRoberts JA. Electrolyte secretion and absorption: small intestine and colon. În Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW. Silverstein F.E. (eds) *Textbook of gastroenterology,* 2nd ed. Lippincott Co., Philadelphia, 1995, 1: 661-672.

17. Lingappa VR. Gastrointestinal Disease. În Phee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. *Pathophysiology of Disease: an Introduction to Clinical Medicine,* 2nd ed. Appleton & Lange, 1997; 9: 215-229.

18. Selnb ES. Water, electrolytes and vitamines transport. În Hanbrich SW, Schaffner F, Berk EJ (eds). *Bockus Gastroenterology,* 5th Ed. WB Saunders Co, 1995; 941-961.

19. Brudac I, Cucuianu M. Metabolismul calciului, fosforului și magneziului. În Cucuianu M, Crîsnic I, Pleca-Manea L. *Biochimie clinică. Fundamentare fiziopatologică,* Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1998; 7: 265; 272; 283-285.

20. Pleca-Manea L, Cucuianu M. Metabolismul fierului, cuprului, zincului. În Cucuianu M, Crîsnic I, Pleca-Manea L. *Biochimie clinică. Fundamentare fiziopatologică,* Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1998; 6: 236-242; 252-255; 259.

21. Velkers P, Kirby LC, Heubi JE, Dawson P.A. Primary bite acid malabsorbtion caused by mutations in the ileal sodium dependent bite acid transporter gene (SLC10A2). Invest 1997; 99: 1880-1887.

22. Thompson R. Defects in the enterohepatic circulation of bite acids. Hepatol 200, 32 (suppl 2): 5-6.

MOTILITATEA INTESTINALĂ

Dan Lucian Dumitrașcu

Una dintre cele mai importante funcții ale aparatului digestiv este reprezentată de activitatea motorie a intestinului. Există procese motorii comune întregului intestin (propulsia conținutului intraluminal) și procese diferite după segment (intestin subțire, incluzând și duodenul; intestin gros; aparat anorectal).

Cunoașterea științifică a motilității intestinale a început cu Cannon, care acum o sută de ani a descris peristaltismul intestinal, după administrarea de bariu la pisică. În urmă cu 50 de ani au fost descrise complexe migratoare în intestinul subțire (Chapman și Palazzo). Manometria s-a dezvoltat în ultimii 20-25 de ani, odată cu perfecționarea, de către Arndorfer, a sistemelor cu perfuzie în sisteme de complianță scăzută. Dar, chiar și în prezent, există dificultăți tehnice în ceea ce privește înregistrarea activității motorii din intestin (1). Desfășurarea proceselor motorii are ca substrat țesuturi musculare adaptate.

Motilitatea intestinului subțire

Substratul anatomic

În motilitate, rolul decisiv îl are stratul muscular. Cel extern are fibre musculare longitudinale și înconjoară stratul intern, ale cărui fibre sunt dispuse în sens circular. Fibrele musculare sunt unite prin joncțiuni sau conexiuni. Există și legături între fibrele stratului longitudinal și ale celui circular, care se realizează prin celulele interstițiale ale lui Cajal. Între stratul muscular longitudinal și cel circular, precum și în submucoasă, există două plexuri nervoase, al lui Meissner și al lui Auerbach. Ele primesc influxuri aferente de la mucoasă, submucoasă și stratul muscular și expediază eferențe sistemului muscular. Aceste plexuri reprezintă sistemul nervos enteric sau intrinsec, un adevărat creier intestinal, care se găsește sub controlul fibrelor nervoase vegetative simpatice și parasimpatice, constituind sistemul nervos extrinsec. Această rețea nervoasă intervine în reglarea motilității intestinale.

Contracțiile fibrelor musculare intestinale

Fibrele musculare netede din peretele intestinului subțire prezintă o evoluție continuă, automată, oscilatorie, a potențialului de membrană. Ele determină ritmul contracțiilor musculare și viteza de propagare a contracțiilor. Acest ritm, ce reprezintă o proprietate inerentă a fibrelor musculare netede, se numește „activitate electrică de control", „potențial de *pace-setter*" sau „ritm de unde lente". La baza acestei variații a potențialului de membrană stau variații ale concentrațiilor de ioni de la cele două suprafețe ale membranei celulare, explicate prin variații ale permeabilității membranare pentru sodiu și clor, precum și prin modificarea pompei membranare de sodiu. Locul de pornire a potențialelor de repaus este reprezentat de celulele interstițiale Cajal. Orice preparat muscular fie de fibre longitudinale, fie de fibre circulare, este fără activitate electrică, dacă nu conține aceste celule, aflate la joncțiunea stratului muscular longitudinal cu cel circular.

Frecvența cu care sunt descărcate aceste potențiale este variabilă de-a lungul intestinului subțire. La nivelul duodenului este mai mare, de cca 12 cicli pe minut, și scade la 8 cicli pe minut pe ileon.

Scăderea frecvenței se realizează în platouri, care variază ca lungime și poziție de la individ la individ și chiar la același subiect, ceea ce sugerează că rolul de pacemaker este preluat alternativ de diverse celule interstițiale.

Undele lente se propagă în sens circumferențial, ceea ce conduce la apariția unor contracții în inel. După formarea acestor contracții inelare, urmează propagarea lor în direcție distală, având viteza de 60-100 cm/min.

Contracția musculaturii netede intestinale se produce atunci când depolarizarea membranei musculare este maximă. Sub aspect electric, corespondentul undei de contracție este un mănunchi de potențiale de vârf *(spike)*. Aceste *spike*-uri se datorează pătrunderii ionului de calciu în fibra musculară netedă, ceea ce produce depolarizarea și repolarizarea rapidă și succesivă a membranei. Deschiderea canalelor de calciu se produce doar atunci când potențialul de membrană a atins un prag critic. Mecanismul depolarizării fibrei netede musculare este similar cu cel al fibrei miocardice, dar diferă producerea contracției: contracția fibrei miocardice apare la orice depolarizare a membranei fibrei miocardice, pe când contracția fibrei musculare netede intestinale apare doar când depolarizarea a atins un anumit prag. Amploarea unei contracții, fie ea în stratul muscular circular sau longitudinal, depinde de lungimea fâșiei de *spike*-uri produse (fig. 1).

Reglarea permeabilității membranei, deci a potențialului de membrană, precum și a potențialelor de vârf, se realizează prin intermediul unor neuromodulatori ai sistemului nervos enteric. Astfel, acetilcolina crește depolarizarea musculaturii netede și frecvența potențialelor de vârf, pe când noradrenalina reduce depolarizarea membranei musculare, deci inhibă potențialele de vârf și contracțiile musculare. În coordonarea motilității intervin și factori umorali.

Activitatea motorie a intestinului subțire

Perioada interdigestivă

À jeun, activitatea motorie a intestinului subțire este organizată într-un sistem repetitiv de faze care se succedă regulat, denumite *complexul motor migrator (CMM).* Acesta este alcătuit din trei faze (2-4).

Faza I a CMM este o perioadă liniștită, care corespunde ritmului electric de bază.

Faza II succedă primei faze și se caracterizează printr-o activitate contractilă neregulată. Se subîmparte în două faze: II a, cu trasee presionale neregulate și nepropagate, și II b, cu contracții având tendința de organizare și propagare. Lungimea fazei II variază invers proporțional cu faza I. Faza II lipsește în timpul somnului și la pacienții vagotomizați, ceea ce pledează pentru mecanismul ei de formare, prin stimulare parasimpatică.

Faza III urmează imediat fazei II b și reprezintă o perioadă scurtă de contracții intense, corespunzând unor fâșii de potențiale de vârf. Reprezintă faza motorie propriu-zisă a CMM. Unele CMM, denumite CMM gastrointestinale, pornesc din stomac și se propagă cu viteza de cel mult 8 cm/min spre ileon, fără a ajunge totdeauna până la terminația ileonului. Ele au frecvența de 37/min. În afară de acestea, există CMM cu originea în porțiunea superioară a intestinului subțire, denumite CMM intestinale. Frecvența lor este de 11/minut în duoden și scade distal. Ciclurile de activitate interdigestivă sunt de cca 2 ore și sunt întrerupte de alimentație. CMM apar și în timpul somnului.

Rolul CMM este de a curăți lumenul intestinal de reziduuri și bacterii în perioadele interdigestive. Lipsa lui se asociază cu populare bacteriană intestinală. Totodată, secreția intestinală crește în timpul CMM.

CMM este reglat de sistemul nervos intrinsec. Denervarea acestuia nu conduce la pierderea CMM. În schimb, blocarea farmacologică (cu tetrodotoxină) a activității sistemului nervos intrinsec îi inhibă propagarea. Centrii nervoși superiori coordonează și ei CMM, ceea ce se poate demonstra prin injectarea experimentală intracerebro-ventriculară a unor peptide gastrointestinale. Polipeptidul ale cărui niveluri serice se asociază cel mai mult cu apariția CMM este motilina, principalul factor hormonal care reglează activitatea motorie intestinală.

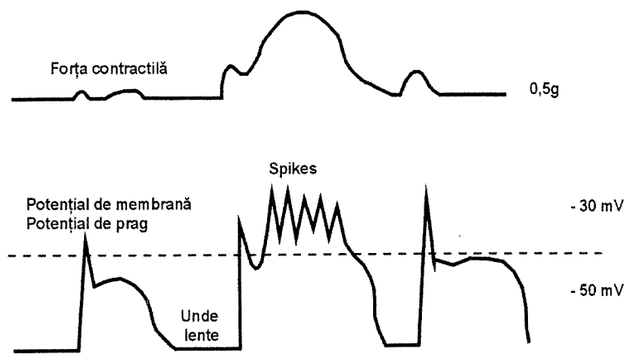


Fig. 1. Schema variației potențialului de membrană și a undei de presiune.

Perioada intradigestivă

Ingestia unui prânz întrerupe ritmul CMM, determinând apariția unui spectru de contracții neregulate. Durata traseului neregulat este proporțională cu cantitatea și valoarea nutritivă și cu compoziția prânzului ingerat – mai exprimat după lipide decât după hidrați de carbon și proteine. Variabilitatea se explică prin faptul că lipidele staționează mai mult timp în stomac, deci segmentul inițiator al CMM este expus mai îndelungat la nutrientul respectiv.

Undele de contracție intraprandială se propagă și ele în sens distal, dar pe o distanță mult mai scurtă decât faza III a CMM. Astfel, chimul intestinal este încet deplasat de contracțiile peristaltice, pentru ca digestia și absorbția să aibă timp să se petreacă. Compoziția alimentelor determină tipul de activitate motorie. Potențialele de vârf și contracțiile sunt mai mari după prânzuri conținând glucoză și mai reduse după lipide.

Hormonii care în mod fiziologic sunt secretați în cursul actului alimentar, precum secretina, insulina, colecistokinina, gastrina etc. întrerup pattern-ul de repaus, chiar în lipsa unui prânz.

Alte tipuri de activitate motorie a intestinului subțire

Mănunchiurile de contracții migratoare apar la ingestia unor prânzuri nenutritive, precum celuloza sau guma de guar. Ele se propagă spre terminația ileonului. Asemenea unde de activitate contractilă pot apărea și în condiții patologice, la nivelul unei obstrucții intestinale mecanice sau în caz de diaree. Se pare deci că acest tip de mișcare este destinat înlăturării din lumenul intestinal a unui obstacol sau a unui substanțe nocive.

Contracțiile propagate prelungite sunt contracții cu bază largă și cu amplitudine mare, detectate doar în ileon. Ele durează cel mult 15 secunde și se propagă rapid distal. Au rolul de a curăța ileonul de reflux fecal și sunt provocate de acizi biliari, acetilcolină, laxative. Echivalentul electric al acestei activități motorii este reprezentat de complexele migratoare de potențial de acțiune. Ele pot fi reproduse experimental cu toxină holerică.

Tot în cursul unor infecții bacteriene pot apărea *potențiale de acțiune repetitive și nepropagate*, care pot fi responsabile de staza intestinală produsă de infecția intestinală.

În cursul vărsăturii se observă contracții cu debut în jejun, care progresează spre pilor, aducând conținut intestinal până în stomac.

Ileonul terminal este lipsit de contracții ale CMM. În schimb, aici se găsesc mănunchiuri de contracții discrete și contracții propagate prelungite. La joncțiunea ileocecală există o zonă de presiune ridicată, care poate fi crescută prin distensie colonică și scăzută prin distensie ileală.

Reglarea motilității intestinului subțire

Activitatea musculaturii netede din peretele intestinului subțire este subordonată unor factori reglatori nervoși și umorali.

Sistemul nervos enteric

Este reprezentat de plexurile mienterice. Are rolul de a cupla excitația electrică a undelor lente cu activitatea contractilă și de a îi asigura propagarea. Acțiunea de coordonare a motilității se realizează prin arcuri reflexe intramurale. Originea reflexelor este în receptorii chimici sau de presiune din peretele intestinal. Acetilcolina este neurotransmițătorul excitator cel mai important.

Neurotransmițătorii inhibitori sunt VIP, ATP, oxidul nitric. Serotonina are efecte ambivalente, atât excitatorii, cât și inhibitorii, antagoniștii receptorilor 5-hidroxitriptaminergici-3 ($5\text{-}HT_3$) fiind totodată agoniști $5\text{-}HT_4$.

Sistemul nervos extrinsec

Este reprezentat de nervii vagi și de nervii splanhnici simpatici. Terminațiile lor ajung până la plexurile mienterice și le modulează activitatea. Astfel, sistemul vegetativ simpatic, excitat de emoție, efort fizic etc., inhibă motilitatea gastrointestinală, pe când alimentația o stimulează prin intermediul vagului. Există și fibre parasimpatice aferente, care permit integrarea răspunsului motor intestinal cu activitatea altor organe sau cu sistemul nervos central.

Neuropeptide

În ultimul timp s-au descris numeroase neuropeptide care modulează activitatea sistemului nervos enteric sau intervin direct pe fibrele musculare netede (tabelul I).

Tabelul I

Principalele neuropeptide și efectul lor asupra motilității intestinale

Activatori	**Inhibitori**
motilina	VIP
gastrina	secretina
CCK	glucagonul
substanța P	neurotensina

Tranzitul prin intestinul subțire

Intestinul subțire este un organ tubular, al cărui rol este de a asigura propulsia alimentelor în vederea digestiei și absorbției acestora și de a elimina reziduurile înspre intestinul gros. Viteza de tranzit depinde de cantitatea alimentelor ingerate și de compoziția acestora.

În fig. 2 apare schița mișcării propulsive a intestinului. Acest pattern de motilitate poate fi considerat ca un comportament muscular stereotip, constând într-un segment propulsiv și unul receptiv (5). Segmentul receptiv, distal, se produce prin inhibiția fibrelor musculare circulare și contracția fibrelor longitudinale. Segmentul propulsiv, proximal, se produce invers, prin relaxarea fibrelor longitudinale și contracția fibrelor circulare.

Parametrii funcționali care influențează timpul de tranzit sunt frecvența contracțiilor intestinale (invers proporțională cu viteza de propulsie), precum și lungimea pe care se propagă contracțiile. Tranzitul pe jejun și ileon nu depinde de viteza evacuării gastrice. Prânzul solid tranzitează intestinul subțire în 2-12 ore. Solidele greu digestibile părăsesc mai greu intestinul, deoarece stau mai mult timp în stomac. Lichidele au rată de înaintare similară cu cea a solidelor. Celuloza are viteză de tranzit crescută, datorită distensiei produse. Lipidele întârzie evacuarea intestinului, probabil prin efect direct asupra ileonului terminal, printr-un reflex mediat de receptori opiacei. Stresul mental accelerează tranzitul intestinal, iar exercițiul fizic nu îl influențează. Cateterele intestinale, de exemplu cele folosite pentru manometria intestinală, accelerează tranzitul intestinal, putând induce artefacte. Este necesar să se țină cont de acest element atunci când se interpretează rezultatele.

Intestinul subțire are nu doar rolul de a propulsa conținutul tubului digestiv, ci și de a regla prin feedback avansarea acestuia. Există un mecanism de frânare a eliminării gastrice din stomac în duoden, prin mecanism neuroumoral, care ajustează viteza de evacuare a stomacului la posibilitățile și necesitățile de digestie și absorbție. În mod asemănător, există și un mecanism de frânare a tranzitului intestinal, comandat de compoziția în nutrienți a lumenului ileal. Hidrolizații de proteină, glucoza sau grăsimile infuzate în ileon întârzie propulsia prin intestinul subțire, pe când experimente similare, cu infuzie de nutrienți în duoden sau jejun, nu conduc la același efect. Decurge de aici rolul ileonului în reglarea motilității intestinale. Mecanismul se numește *ileal brake* (frâna ileală) (6).

Motilitatea intestinului gros

Substratul anatomic

Structura colonului este specializată pentru cele două funcții motorii importante: propulsia chilului intestinal, respectiv evacuarea tubului digestiv.

Colonul și sigma

Musculatura netedă se deosebește de cea a intestinului subțire: stratul longitudinal este dispus în trei benzi, denumite tenii, care delimitează între ele haustre, întrerupte de plici semilunare. Inervația este asigurată de fibre vegetative extrinseci și intrinseci, care fac sinapse între ele. Componenta intrinsecă a sistemului nervos – sistemul nervos enteric – este dispusă sub forma plexului submucos și mienteric. La nivelul colonului se mai găsește o componentă a sistemului nervos enteric, plexul lui Stach, care este caracteristică colonului și intervine în motilitatea acestuia.

Segmentul anorectal

Eliminarea scaunului este controlată de două sfinctere, care înconjoară canalul anal. Musculatura circulară a canalului anal este de câteva ori mai groasă decât cea din porțiunea proximală a colonului și alcătuiește sfincterul anal intern. El este înconjurat de fibre musculare striate circulare, care alcătuiesc sfincterul anal extern. Stratul muscular longitudinal, alcătuit din fibre netede, este mai subțire decât în colonul proximal și se inserează în țesutul conjunctiv subiacent.

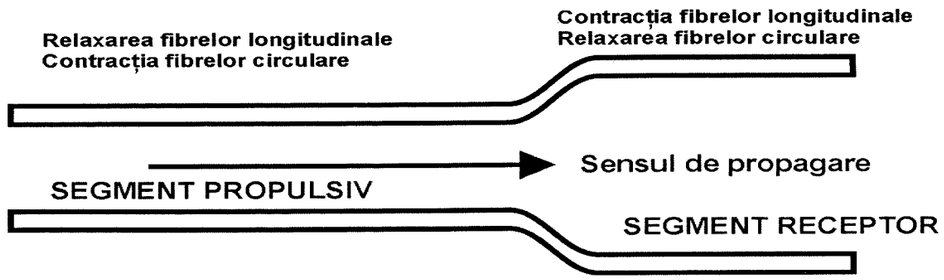


Fig. 2. Unda peristaltică intestinală.

Sfincterul anal intern este inervat de sistemul nervos vegetativ: nervii pelvieni cu fibre parasimpatice și nervii hipogastrici cu fibre simpatice. Sistemul parasimpatic determină relaxarea sfincterului anal intern, efect mediat de neuronii inhibitori ai plexului mienteric. Sistemul simpatic determină contracția sfincterului anal intern, răspuns mediat de receptorii alfa-adrenergici ai musculaturii netede. Sfincterul anal extern primește influx nervos de la nervii rușinoși, care au rol excitator. Sfincterul extern se găsește sub control voluntar.

Activitatea motorie a intestinului gros

Tipuri de contracții ale musculaturii colonului

Fenomenele electrice care stau la baza contracției fibrelor musculare colonice sunt similare cu cele ale intestinului subțire. Și aici întâlnim o *funcție miogenă* (proprietatea motorie a fibrei musculare netede) și o *funcție neurogenă* (coordonarea neurogenă a motilității de către sistemul nervos intrinsec și extrinsec). Contracțiile musculare cresc presiunea intraluminală și determină propulsia anterogradă sau retrogradă a conținutului intestinului gros.

Există și la nivelul intestinului gros o activitate electrică de bază, a cărei înregistrare reproduce unde lente sau potențial de *pace-setter.* Suprapus peste acest ritm de bază este potențialul de acțiune, care se traduce prin contracții ale fibrei musculare netede înregistrate ca fâșii de unde cu amplitudine mare: *spike burst,* sau serii de potențiale de vârf.

S-au pus în evidență mai multe tipuri de contracții colonice care apar interdigestiv. Cel mai frecvent apar contracții cu caracter de deplasare interhaustrală *(shuttling,* mișcări de pendulare, fără propulsie) precum și contracții *propulsive.* Se mai pot înregistra propulsii multihaustrale, contracții retropropulsive, peristaltice (mai rar) și contracții în masă care precedă de obicei defecarea. În faza interdigestivă activitatea contractilă este foarte variată, fiind greu de definit. În cec și ascendent mișcările sunt segmentare și predomină cele de *shuttling.* În transvers se observă contracții în masă, care precedă defecarea. În tabelul II sunt redate principalele tipuri de contracții ale colonului.

Motilitatea colică este supusă unor influențe neurohumorale, intrinseci și extrinseci. Activitatea colonului în repaus este dictată de ritmul electric de bază. Frecvența undelor lente dictată de acestea este variabilă și nu este supusă unui gradient aboral. Neuronii plexului mienteric inhibă musculatura netedă a colonului prin mediatori peptidergici (de ex. VIP, somatostatina etc.), dar poate avea și acțiune excitatorie, prin mediatorul acetilcolină. Sistemul nervos extrinsec simpatic mediază reflexele intestino-colic și colo-colic cu caracter inhibitor, iar nervii parasimpatici pelvieni intervin în defecare.

Fluctuațiile circadiene ale motilității colonice pot fi explicate prin controlul umoral al acesteia. Motilitatea este accelerată postprandial și deprimată în cursul somnului. Stimularea postprandială este produsă de CCK.

Simptomele care apar în bolile intestinale se produc adesea prin alterarea pattern-ului motilității (7). Astfel, apariția unor mișcări de amplitudine mare, ultrapropulsive, determină diaree și durere. Reducerea motilității duce la constipații, iar alterarea tonusului provoacă durere și disconfort în intestinul iritabil.

Defecarea

Sfincterul anal intern și cel extern se găsesc în mod normal în stare de contracție tonică. Pe măsură ce materiile fecale pătrund în ampula rectală, fie lent, în perioadele interdigestive, fie ca urmare a unor contracții în masă, postprandial, lumenul rectal se destinde. Dacă volumul fecal este suficient de mare, apar contracții rectale, sfincterul anal intern se relaxează reflex și apare senzația de defecare. Sfincterul anal extern se contractă printr-un reflex somatic extrinsec mediat de receptori de întindere din rect. Totodată, există posibilitatea contracției voluntare a sfincterului anal extern. Dacă necesitatea de defecare este contrabalansată de aceste contracții voluntare, receptorii rectali se adaptează și sfincterul intern își recapătă tonusul inițial, împiedicând defecarea. Fecalele sunt retropropulsate în sigmă sau rectul se destinde pentru a le stoca. Această situație caracterizează starea de continență.

Reflexul de defecare poate fi întărit în mod voluntar prin creșterea presiunii abdominale sau când distensia rectală se produce într-un moment

Tabelul II

Principalele tipuri de contracții ale colonului

Denumire	Distanța parcursă (cm)	Viteza (cm/min)
Shuttling	0	0
Propulsie haustrală	5-10	2,5
Retropropulsie	5-20	2,5
Propulsie multihaustrală	variabilă	2,5
Peristaltism	18-20	1-2
În masă	>30	5-35

adecvat. Sfincterul anal intern se relaxează, iar cel extern, de asemenea. Presiunea rectală crescută va determina expulzia fecalelor prin canalul anal și anus. Nervii pelvici intervin în reflexul de defecare. Receptorii rectali excită acești nervi și se produce o contracție a sigmoidului și a colonului descendent, precum și inhibiția sfincterului anal intern. Totodată, nervii pelvieni excitați determină eliberarea de VIP, care crește secreția de mucus, facilitând evacuarea. Prin reflexul parasimpatic descris se produce frecvent evacuarea nu doar a rectului, ci și a colonului, până la flexura colică stângă. Nervii simpatici nu intervin în defecare.

Alterarea mecanismelor motorii ale defecării determină patologia acesteia. Lipsa de relaxare adaptativă a rectului determină senzația de evacuare incompletă. Lipsa de relaxare a sfincterului anal determină acalazie rectală (boala Hirschsprung). Lipsa de coordonare în cursul defecării provoacă diskezia (constipația de tip terminal). Incompetența sfincteriană conduce la incontinență anală.

Bibliografie

1. McCallum RW. Evolving concepts in gastrointestinal motility: a review of progress. În: Champion MC, Orr WC. *Evolving concepts in gastrointestinal motility.* Oxford: Blackwel Science 1996; 1-14.

2. Sekiguchi T, Kusano M. The interdigestive migrating complex in health and disease. Motility 1991; 13: 4-7.

3. Szurszewski JH. A migrating electric complex of the canine small intestine. Am J Physiol 1969; 217: 1757-1763.

4. Stanciu C, Bennett JR. The general pattern of gastroduodenal motility: 24-hour recordings in normal subjects. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași, 1975; 79: 31-36.

5. Wood JD. Integrated circuits: the basis of gastrointestinal motility programs. În: Heading RC, Wood JD: *Gastrointestinal dysmotility.* Focus on cisapride. New York: Raven Press 1992; 15-39.

6. Read NW, Brown NJ. The small intestine and the ileal brake. În: Kamm MA, Lennard-Jones JE: *Gastrointestinal transit: pathophysiology and pharmacology.* Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing 1991; 55-64.

7. Malagelada J. Alterations in gastrointestinal motility. In: *Evolving pathophysiological models of functional GI disorders.* New York: Health Education Alliance 2000; 25-27.

FLORA BACTERIANĂ INTESTINALĂ

Mircea Grigorescu

Studiul stării bacteriologice a tractului intestinal nu este o problemă nouă, dar prezintă un interes reînnoit, devenind un subiect de foarte activă reevaluare științifică, odată cu posibilitatea cercetării directe a conținutului intestinal, diversificarea metodelor de studiu al florei bacteriene, inclusiv prin tehnici genetice, și cu posibilitatea studierii comportării mucoasei intestinale în stare de sănătate și boală.

Dezvoltarea unei metodologii adecvate, alături de cercetările efectuate pe animale *germ-free,* a indicat potențialul biologic semnificativ al bacteriilor intestinale pentru definitivarea aspectului morfologic „normal" al mucoasei intestinale, dezvoltarea sistemului imunitar și nutriția gazdei, răspunsul la infecții, precum și reacția mucoasei intestinale în variate stări patologice: șoc, iradiere, obstrucție intestinală.

Ecologia florei intestinale

Macroorganismul și flora microbiană variată, care își are sediul pe pielea și membranele sale mucoase, formează un sistem ecologic inseparabil. În cadrul acestuia, microflora diferitelor organe sau suprafețe cutanate ori mucoase alcătuiește microbiocenoze, dintre care se detașează, ca importanță numerică și semnificație biologică majoră, microbiocenoza intestinală (1,2).

Tractul gastrointestinal este steril la naștere, iar colonizarea se face în sens oral-anal, microflora derivând din mediul înconjurător.

Dezvoltarea gnotobiologiei, care permite studiul animalelor cu biocenoză controlată, a facilitat mai buna definire a celor două laturi ale ecologiei florei intestinale:

- interrelațiile dintre variatele microorganisme din tractul intestinal și
- interrelațiile gazdă-microfloră.

Prin prisma influenței reciproce, bidirecționale, în cadrul unui sistem ecologic înalt integrat, se consideră că microbiocenoza intestinală constituie o parte importantă a mediului înconjurător al gazdei, după cum, în aceeași viziune, gazda reprezintă un mediu cu repercusiuni importante asupra adaptării și evoluției bacteriene (3).

Prin importanța cantitativă și potențialul de transformare rapidă, ecosistemul intestinal poate constitui uneori cel mai variabil parametru al mediului înconjurător, cu posibilitate de control nu doar asupra evenimentelor biologice imediate ale gazdei, ci și asupra evoluției, privită în perspectivă.

Legăturile dintre macroorganism și flora intestinală autohtonă sunt atât de complexe și importante, încât justifică pe deplin afirmația că „microflora gastrointestinală, în special cea câștigată în perioada inițială de viață, influențează atât de profund caracteristicile morfologice și fiziologice ale gazdei sale, încât multe dintre caracteristicile adultului, care par a fi expresia înzestrării genetice, sunt determinate în realitate de mediul său microbian" (4).

Compoziția florei intestinale

Analiza florei bacteriene presupune, alături de problema validității metodelor folosite pentru

obținerea eșantioanelor supuse examenului bacteriologic, definirea „normalului", rezolvată prin studii statistice, pe loturi de referință, folosind metode cantitative. Metodelor clasice: coprocultură, jejunocultură, analiză cantitativă diferențială, li s-au adăugat tehnici de cultivare (culturi în flux continuu) și de izolare și evaluare a particularităților metabolice, procesare computerizată a imaginilor microscopice, tehnici genetice și, în principal, studiul secvențelor 16S rDNA, tehnici de amplificare genomică etc., care vor aduce contribuții hotărâtoare cu privire la înțelegerea problemelor de filogenetică și evoluție bacteriană și, mai cu seamă, vor impune probabil o revizuire a taxonomiei florei bacteriene intestinale (5,6,7).

Colonizarea tractului digestiv începe la naștere, fiind dependentă în mod esențial de calea de naștere (naturală sau cezariană) și apoi de tipul de alimentație (la sân sau artificială) (13,14,15). În decurs de 3-4 săptămâni nou-născutul achiziționează o floră stabilă de tip adult sau „matur" (16).

Deși la nivelul tractului digestiv există peste 400 de specii bacteriene, în marea lor majoritate la nivelul colonului, 99% din totalul microflorei este reprezentat doar de 30-40 de specii. Din punct de vedere numeric, speciile predominante realizează o densitate de 10^{10} unități formatoare de colonii/ml, iar colonul conține în total mai mult de 10^{12} bacterii.

Studiile gnotobiologice au permis individualizarea, în cadrul populației intestinale, a două tipuri de floră, în funcție de regularitatea cu care se pune în evidență și gradul de adaptare la condițiile gazdei:

- populație microbiană autohtonă (indigenă, rezidentă sau permanentă) și
- populație microbiană alohtonă (temporară, pasageră, de tranziție), cu densitate în general joasă (8,9).

Din punctul de vedere al distribuției, flora bacteriană a tractului digestiv nu este distribuită uniform, ca „într-un tub test". Există diferențe marcate, atât intersegmentare (gradient longitudinal crescător), cât și între lumen și peretele intestinal (gradient transversal) (10,11,12).

Stomacul – datorită barierei gastrice acide, majoritatea bacteriilor provenind din cavitatea bucală și încărcătura alimentară nu supraviețuiește în stomac. Flora bacteriană gastrică este reprezentată de specii acido-rezistente *(Streptococcus, Staphylococcus, Lactobacillus,* fungi și un număr nesemnificativ de alte specii bacteriene), cu predominanța bacteriilor gram-pozitive, fiind absente enterobacteriaceele, *Bacteroides fragilis și Clostridium* (17, 18,19).

Intestinul subțire proximal este steril în fazele interdigestive sau este sediul unei populări bacteriene aerobe, anaerob-facultative cu densități care nu depășesc 10^4-10^5 germeni/ml, reprezentată de streptococi, lactobacili, stafilococi, enterobacterii, cu absența unei flore strict anaerobe (*Bacteroides, Bifidobacteria, Clostridia, Eubacteria).* În perioada postprandială, densitatea bacteriană crește pasager de 100-1000 de ori, dar revine rapid la statusul anterior (19).

La nivelul ileonului compoziția florei este apropiată de cea a colonului, fiind dominată de *Bacteroides, Bifidobacteria* și *Enterobacterii,* cu densități superioare față de jejun (10^6-10^7 germeni/ml) (20,21).

Colonul este sediul major al florei intestinale, cu o densitate de 10^{11}/ml de conținut colic sau de 10^{12}/g materii fecale uscate. În privința compoziției, flora colonică este reprezentată, în proporție de 98%, de specii bacteriene strict anaerobe *(Bacteroides, Bifidobacterium)* și în proporție mai mică de bacterii aerob-anaerob facultative și microaerofile *(E. coli, Streptococcus, Lactobacillus)* (12).

Flora bacteriană intestinală prezintă două caracteristici majore:

- specificitatea, fiecare specie prezentând un ansamblu microbian intestinal cantitativ și calitativ propriu, și
- stabilitatea florei, care constă în regăsirea unui tip particular de floră pentru fiecare individ, la controale repetate în timp. Intestinul uman conține în fiecare moment nu doar specii determinate, în proporții relativ fixe, ci pentru fiecare specie, tipuri și subtipuri particulare (8).

Stabilitatea florei bacteriene depinde de doi factori majori: interacțiunile bacteriene, în cadrul ecosistemului intestinal, și disponibilitatea gazdei de a furniza o sursă nutritivă constantă în compoziție și cantitate (6).

Factori de control al populării bacteriene

Flora bacteriană intestinală poate fi influențată de factori diverși.

Factori de mediu

Flora intestinală nu este influențată hotărâtor de factorii de mediu, cu excepția situațiilor în care mediul înconjurător este controlat deliberat (animale *axenice,* crescute în condiții *germ-free).* Influența mediului geografic și a climatului este practic absentă, iar influența alimentației asupra bacteriologiei intestinale rămâne subiect de dispută, cu implicații teoretice în procesul de carcinogeneză (22).

Interacțiuni bacteriene

Reprezintă o problemă de o complexitate extremă, interacțiunile fiind atât de natură antagonică, cât și sinergică (generarea unui potențial de oxido-reducere scăzut de către bacteriile aerobe favorizează creșterea anaerobilor, producerea de factori de creștere, mecanisme enzimatice sinergice, transferul rezistenței la antibiotice).

Problema antagonismelor are o mare importanță pentru gazdă și este desemnată sub termenul de *efect de barieră* sau *rezistență la colonizare* a tractului digestiv (23,24). Acesta reprezintă proprietatea particulară a florei de a se opune implantării și multiplicării bacteriilor exogene, având foarte probabil un substrat genetic, care conferă unor specii bacteriene un avantaj ecologic față de altele. Flora indigenă ocupă nișe specifice și distincte *(habitate)* la nivelul intestinului (25,26) și nu permite implantarea unor specii exogene. Efectul de barieră se exercită atât interspecific (între specii diferite), cât și intraspecific, pentru aceeași specie bacteriană. La baza antagonismului bacterian stau mecanisme variate și incomplet elucidate: competiția pentru sediile de atașare, producerea de substanțe inhibitoare (bacteriocine, antibiotice), metaboliți toxici, consumul competitiv al substratului nutrițional, efect de barieră antitoxică (inhibarea legării toxinei de receptorul enterocitar prin sinteza de proteaze).

Din punct de vedere cantitativ, bariera poate fi *drastică* (germenii a căror implantare se încearcă fiind eliminați cu aceeași viteză ca a unui marker inert, prin efectul peristaltismului, rămânând în bacteriostază sau fiind parțial distruși) sau *permisivă* (specia implantată menținându-se la un nivel subdominant, fără a avea capacitatea să își exprime capacitatea patogenă) (23).

Efectul de barieră este învins fie printr-o infecție cu germeni patogeni, care au un avantaj prin factorii de virulență și nu suferă un clearance normal, determinând îmbolnăviri, fie prin perturbări majore ale florei rezidente, din cauza unor factori care țin de gazdă și care permit o colonizare tranzitorie cu specii nepatogene, fie în mod intenționat, prin administrarea unor specii bacteriene cu proprietăți adezive, prin tratamentul probiotic (6,28).

Un rol hotărâtor în colonizarea bacteriană a tractului digestiv îl au factorii de aderență bacteriană („adezine"), reprezentați de proteine care recunosc o anumită secvență carbohidrată din structura glicoproteinelor sau glicolipidelor prezente la nivelul membranelor celulare, și care permit bacteriilor să adere la suprafața mucoasei pe care o colonizează, prin interacțiuni fizico-chimice cu glicocalixul (6,29), și în același timp să interfereze cu alte microorganisme ale ecosistemului. Un rol important poate reveni producerii de către bacterii a unor proteaze, care scindează specific IgA din secrețiile digestive, reducându-i drastic capacitatea anticorpică (30).

Factori ai gazdei

Tractul gastrointestinal reprezintă cea mai mare arie de interacțiune dintre gazdă și microorganisme.

Natura relațiilor dintre gazdă și microfloră se situează în cadrul simbiozei, fiind definită ca „metoda prin care se menține o balanță benefică" pentru ambii participanți în sistem. În cadrul acestui echilibru dinamic, în care termenul de „balanță" este folosit intenționat pentru a sublinia dinamica sistemului, gazda dispune de numeroși factori de control, care intervin în menținerea unor stări bacteriologice normale ale tractului digestiv și, în principal, a unei stări de *eubioză* la nivelul intestinului subțire.

Starea bacteriologică normală, în principal a intestinului subțire, depinde de multipli factori ai gazdei (tabelul I).

Tabelul I

Factori de control al populării bacteriene intestinale care țin de gazdă

Saliva
Secreția gastrică acidă
Capacitatea de autoapărare a intestinului subțire
– secreția de mucus
– activitatea enzimatică
– sistemul imunitar intestinal
– peristaltismul intestinal normal
– compoziția intestinală în acizi biliari
– valvula ileocecală

Saliva își exercită rolul antibacterian prin intermediul lizozimului, inhibând proliferarea unor bacterii: lactobacili, streptococi, stafilococi (8).

Secreția gastrică acidă conferă stomacului rolul de „barieră germicidă". De asemenea, împiedică însămânțarea tubului digestiv cu bacteriile exogene vehiculate de alimente sau cu originea în secrețiile căilor respiratorii și digestive superioare, fiind eficientă față de bacteriile acido-sensibile (8, 31,32). Pentru rolul protector al secreției gastrice acide pledează starea bacteriologică diferită la persoanele normo- și aclorhidrice. În general, există o tendință de creștere a populației bacteriene a intestinului subțire la pacienții cu aclorhidrie sau după chirurgia gastrică, mai ales în rezecția tip Reichel-Polya, care sumează prezența aclorhidriei

cu jejunostomia (8,31). Același lucru se constată și după supresia medicamentoasă a secreției gastrice acide cu blocanți ai receptorilor H_2 sau inhibitori de pompă de protoni (33,34).

Capacitatea de autoapărare a intestinului subțire reprezintă mecanismul cel mai important care asigură starea bacteriologică normală a intestinului subțire.

Mucusul gastrointestinal nu are efect inhibitor asupra bacteriilor intestinale, dar reprezintă o barieră fizică față de bacterii și toxinele lor, conține IgAs și lizozim și participă la mecanismul de clearance microbian, prin înglobarea corpilor bacterieni în secreția de mucus (35).

Activitatea enzimatică proteolitică pancreatică și intestinală are, de asemenea, rol de autoapărare a intestinului subțire.

Rolul mucoasei intestinale în procesul de apărare se realizează prin două mecanisme: imunitatea înnăscută și cea adoptivă. Prin imunitatea adoptivă se înțelege dezvoltarea unor răspunsuri specifice din partea sistemului imun al tractului gastrointestinal, reprezentate prin elaborarea de anticorpi IgA secretor, dar și de anticorpi IgG și IgM, care conțin anticorpi opsonizanți și bactericizi (37,38).

Imunitatea înnăscută, care contribuie la apărarea imună a tractului gastrointestinal, se bazează pe producerea la acest nivel a unui grup de peptide antimicrobiene, numite *defensine.* Defensinele sunt peptide cationice sau amfipatice (care conțin 30-40 aminoacizi), ceea ce le conferă afinitate față de membranele microbiene bogate în fosfolipide. Mecanismele de acțiune antimicrobiană sunt reprezentate de formarea de pori, depolarizarea membranei, perturbarea metabolismului energetic bacterian sau interferența cu căile biosintetice (39). La om s-au identificat două grupuri de defensine (α și β), codificate de gene situate pe brațul scurt al cromozomului 8: 8p 23 (40,41); α-defensinele sunt bogat reprezentate la nivelul celulelor Paneth din intestinul subțire și au acțiune antimicrobiană față de *Lysteria monocytogenes, E. coli, Salmonella typhimurium,* ca și față de *Candida albicans* (39). În plus, unele defensine stimulează secreția de clor a enterocitelor din cripte și au activitate chemotactică față de limfocitele T, putând reprezenta astfel o verigă de legătură între imunitatea înnăscută și cea adoptivă (42).

Se presupune că, în funcție de localizare (în criptă, la nivelul mucoasei sau în lumenul intestinal) și de concentrația defensinelor, acestea ar juca roluri multiple: protecția celulelor stem din cripte față de agresiunea bacteriană sau parazitară, contribuția la menținerea echilibrului florei intestinale rezidente sau acțiunea ca semnal pentru o serie de celule care fac parte din sistemul celular de apărare: limfocite, monocite, celule dendritice (39).

Compoziția intestinală în acizi biliari – deși cercetările *in vitro* evidențiază acțiunea antibacteriană a acizilor biliari liberi, *in vivo* nu s-a documentat o astfel de acțiune (43,44).

Valvula ileocecală acționează la nivelul polului distal al intestinului subțire, împiedicând refluxul conținutului septic al colonului.

Peristaltismul intestinal normal – bacteriile intestinale nu sunt distruse în lumenul intestinului subțire, ci sunt transportate distal, odată cu conținutul alimentar, împiedicându-se astfel stagnarea și multiplicarea lor. Importanța peristaltismului în acțiunea de clearance a intestinului este ilustrată elocvent de faptul că, ori de câte ori peristaltismul intestinal suferă o modificare (scădere sau întrerupere), intestinul subțire devine sediul unei flore bacteriene patologice (8,31,45). De altfel, flora bacteriană intestinală normală are un rol important pentru întreținerea unei frecvențe normale a complexului motor migrant în intestinul subțire, subliniind încă o dată interrelațiile complexe dintre organism și ecosistemul intestinal (46,47).

Factorii favorizanți ai populării bacteriene cu relevanță pentru patologie fiind la originea sindromului intestinului subțire contaminat sunt prezentați la capitolul respectiv.

Antibioticele

Rolul antibioticelor, ca factori în determinismul florei intestinale, apare tot mai important datorită utilizării pe scară largă a acestora atât în stările de boală, cât și în hrana animalelor domestice.

Creșterea rezistenței la antibiotice devine astfel „o problemă majoră de sănătate publică, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare din întreaga lume" (48).

Administrarea de antibiotice, în special pe cale orală, dar și pe cale parenterală (antibiotice cu eliminare biliară și care suferă circulație enterohepatică), poate determina modificări majore ale ecosistemului intestinal, prin distrugerea speciilor care asigură efectul de barieră și colonizarea tractului intestinal cu bacterii provenite din flora subdominantă („microorganisme potențial patogene") sau microorganisme exogene (28). O consecință importantă reprezintă selecția de tulpini bacteriene rezistente, susceptibile să transmită plasmidele la alte bacterii, cu efecte deosebit de importante asupra infecțiilor intraspitalicești.

Efecte locale și sistemice ale florei bacteriene intestinale

Rolul florei intestinale fiziologice asupra tractului intestinal și a organismului este subliniat prin studiile întreprinse pe animalele axenice. Acestea evidențiază faptul că microbiocenoza intestinală nu este un element inert, ci determină răspunsuri variate din partea gazdei, influențând structura, dinamica celulară și funcțiile mucoasei gastrointestinale, dezvoltarea și funcționarea normală a sistemului imunitar, ca și metabolismul diferitelor substanțe endo- și exogene (19,21,50).

Efecte morfologice

Aspectul morfologic normal al mucoasei intestinale este în mare parte determinat de interacțiunea floră-gazdă, fiind rezultatul unei reacții imunitare de stimulare antigenică, care conferă mucoasei digestive aspectul de *răspuns inflamator cronic* (26).

La animalele *germ-free* peretele intestinal este mai subțire, celularitatea din lamina propria este săracă, constând în câteva celule limfoide, plasmocitele fiind absente, plăcile Peyer sunt slab dezoltate, vilozitățile sunt scurte și subțiri, iar criptele sunt mai puțin adânci. Suprafața mucoasei intestinale este redusă, iar *turn-over*-ul epitelial este mai lent (49).

Efecte imunologice

Flora bacteriană intestinală constituie stimulul major care conduce la maturarea sistemului imun,

Tabelul II

Activități metabolice ale florei bacteriene intestinale

Modificări ale coordonatelor fizico-chimice ale mediului intestinal
– modificări de pH
– scăderea potențialului redox
Activitate metabolică asupra substraturilor nutritive
– asupra hidraților de carbon
– hidroliză
– fermentarea (producere de acizi volatili cu lanț scurt – mecanism de conservare a energiei și de menținere a integrității mucoasei colonice
– și gaze: CO_2, H_2, uneori metan).
– degradarea glicoproteinelor și mucinelor
– asupra proteinelor
– hidroliză
– degradarea aminoacizilor
– dezaminare (producere de amoniac)
– decarboxilare (producere de histamină, tiramină, cadaverină, putresceină)
– dezalkilare
– producere de mercaptani
– asupra lipidelor
– hidroliza lipidică
– sinteza de acizi grași hidroxilați cu lanț lung
Acțiune asupra produșilor endogeni
– asupra acizilor biliari
– deconjugare: hidroliza legăturii amidice cu eliberarea acizilor biliari și a glicinei sau taurinei
– dehidroxilare: producere de acizi biliari secundari (dezoxicolic, litocolic)
– dehidrogenare
– deconjugarea bilirubinei și conversia bilirubinei în urobilinogen
– degradarea colesterolului
– deconjugarea hormonilor sexuali (asigurarea circulației entero-hepatice)
– activitate ureazică (producere de amoniac)
Activitate de sinteză
– vitamine din complexul B și B_{12}, acid folic
– vitamina K
Sinteza de poliamine
Acțiune asupra metabolismului medicamentelor
– antibiotice
– L-dopa
– imipramină
– glicozizi cardiotonici
– laxative antrachinonice glicuronoconjugate
– salicilazosulfapiridina (ruperea legăturii diaz-)
Generare de produși cu potențial carcinogen
– nitrozamine
– derivați ai acizilor biliari

implicând atât imunitatea umorală, cât şi pe cea celulară, contribuind la exprimarea moleculelor sistemului major de histocompatibilitate clasa a II-a la nivelul intestinului subţire, la dezvoltarea unei imunităţi umorale antibacteriene normale, precum şi a unei toleranţe fiziologice faţă de antigenii intraluminali solubili sau particulaţi: microbieni sau virali (51,52,53).

Efecte metabolice

Microflora intestinală este capabilă de activităţi metabolice multiple, exercitate asupra substraturilor endogene sau exogene, precum şi de activităţi de sinteză (tabelul II).

O importanţă deosebită, prin consecinţele metabolice asupra utilizării lipidice, are metabolizarea în sedii nefiziologice (intestinul subţire) a acizilor biliari conjugaţi cu glicină sau taurină (săruri biliare). În condiţii fiziologice, sărurile biliare, care scapă procesului de absorbţie activă, mediată de receptor la nivel ileal, sunt metabolizate complex la nivelul colonului prin: deconjugare (hidroliza legăturii amidice cu glicină sau taurină), cu eliberarea acizilor biliari liberi şi dehidroxilare (7-alfa-dehidroxilare), cu generare de acizi biliari secundari: acidul dezoxicolic din acidul colic şi acidul litocolic din acidul chenodezoxicolic (8,54,55).

Activitatea de metabolizare a sărurilor biliare aparţine în principal bacteriilor anaerobe *(Cl. perfringens, Bacteroides, Veillonella, Bifidobacteria)*, dar şi unor specii bacteriene aerobe şi facultativ anaerobe: *enterococ, Staph. aureus* (56,57,58).

Flora bacteriană deconjugă conjugaţii cu acid glucuronic şi sulfoconjugaţii estrogenilor, care sunt astfel reabsorbiţi şi reintră în circulaţia enterohepatică (59). Rolul florei bacteriene în procesul de deconjugare a hormonilor estrogeni este evidenţiat de faptul că tratamentul cu ampicilină creşte de 60 de ori excreţia fecală de conjugaţi ai estrogenilor. Perturbarea echilibrului normal al florei bacteriene rezidente, sub tratamentul cu antibiotice (ampicilină, cloramfenicol, rifampicină), determină, prin intermediul tulburării metabolismului estrogenilor, eşecul tratamentului cu anticoncepţionale orale (60).

Efecte patogenetice ale florei bacteriene intestinale

Flora bacteriană intestinală poate interveni în generarea unor condiţii patologice multiple (tabelul III).

Translocarea bacteriană defineşte pierderea efectului de barieră, ceea ce permite pasajul bacterian prin bariera intestinală în lamina propria (61). În condiţii normale, bacteriile suferă un clearance rapid, prin intervenţia sistemului de apărare al gazdei. Fenomenul poate interesa atât bacteriile autohtone, cât şi pe cele care fac parte din flora temporară, inclusiv germenii patogeni. În anumite condiţii de scădere a apărării antiinfecţioase, componenţii uzuali ai florei intestinale pot determina: infecţii generale (imunosupresaţi, SIDA), ascită bacteriană (cirotici), endocardite (imunosupresaţi).

Tabelul III

Rolul florei bacteriene intestinale în patologie

Infecţii intestinale acute, inclusiv colita asociată tratamentului cu antibiotice
Boli intestinale cronice de etiologie bacteriană
– Boala Whipple
– Sprue tropical
– Tuberculoza intestinală
Translocarea bacteriană
Sindromul intestinului subţire contaminat
Sindromul intestinului scurt
– diareea colanogenă şi steatogenă
– acidoza lactică
Encefalopatia porto-sistemică
Carcinogeneza

Carcinogeneza

Rolul florei bacteriene în carcinogeneză are o solidă documentare teoretică.

Implicarea florei bacteriene ca „entitate biochimică" (21) şi metabolică în carcinogeneză se bazează, în principal, pe constatări epidemiologice, care sugerează ponderea importantă a factorilor de mediu în carcinogeneză (62,63,64,65). Deoarece compoziţia florei bacteriene nu diferă semnificativ la grupuri populaţionale cu incidenţă variată a cancerului, rolul florei bacteriene rezidă de fapt în activitatea metabolică diferită, care îi conferă posibilitatea de a genera substanţe carcinogene sau procarcinogene (66,67,68,69).

Carcinogeneza directă

Implică generarea de către bacterii a unor produşi cu acţiune carcinogenă certă şi se referă în principal la nitrozamine.

Bacteriile cu activitate nitrat-reductazică *(E. coli, Strept. faecalis, Clostridium, Bacteroides, Bifidobacterium)* sunt implicate în generarea nitrozaminelor, substanţe cu rol carcinogen definit şi organospecificitate dovedită. Nitrozarea are loc, în principal, la nivelul stomacului hipo- sau anacid şi interesează nu doar aminele şi amidele alimentare, ci şi structurile medicamentoase similare sau acizii biliari (63,64).

Carcinogeneza indirectă

Implică sinteza de către flora bacteriană, prin activitatea sa metabolică, a carcinogenilor şi procarcinogenilor prin:

- aromatizarea completă a nucleului acizilor biliari, prin activitatea bacteriană nucleardehidrogenazică *(Clostridium paraputrificum),* cu producerea unui metabolit carcinogen, bazat pe nucleul ciclopentanofenantrenic (67);
- modificarea secreţiei fecale de steroizi (63);
- regenerarea de agliconi toxici şi carcinogenetici, prin activitatea beta-glucuronidazică bacteriană (67);
- producerea de compuşi carcinogeni potenţiali prin activitatea florei bacteriene asupra aminoacizilor (fenol, crezol, 2-etilfenol) (70).

În carcinogeneza indirectă, un rol important este atribuit potenţialelor modificări ale compoziţiei şi activităţii metabolice ale florei bacteriene intestinale prin modificări alimentare: excese sau deficite nutriţionale (71,72).

Posibilităţi de manipulare a florei bacteriene intestinale

Cercetări epidemiologice, bacteriologice şi metabolice au evidenţiat faptul că transformările în stilul de viaţă, înregistrate în ultimii 100 de ani, au influenţat drastic ecosistemul intestinal, făcând imposibilă menţinerea unei flore bacteriene indigene cu efect protector. În aceste condiţii, s-au intensificat studiile cu privire la posibilităţile de manipulare a florei bacterine intestinale, prin inhibarea speciilor bacteriene cu efecte nocive *(Bacteroides, Clostridium)* şi promovarea speciilor cu efecte metabolice pozitive (bifidobacterii, lactobacili). Acestea din urmă pot exercita multiple efecte favorabile: creşterea rezistenţei la colonizare şi reducerea incidenţei bolilor infecţioase, stimularea imunităţii gastrointestinale, creşterea producţiei locale de acizi graşi cu lanţ scurt, ca substrat energetic şi protector al mucoasei intestinale, reducerea producerii de metaboliţi toxici, inhibarea carcinogenezei indirecte mediate bacterian, normalizarea profilului lipidic, ameliorarea utilizării digestive a produşilor alimentari, prin efectul de paradigestie mediat de enzimele bacteriene (69,73,74,75,76).

În afara promovării unei alimentaţii „prudente" şi a stimulării consumului de „fibre alimentare", s-au identificat trei direcţii prin care se pot influenţa compoziţia şi activitatea metabolică a florei bacteriene intestinale: tratamentul probiotic, prebiotic şi simbiotic (77, 78, 79, 80) (capitolul *Sindromul de malabsorbţie).*

Bibliografie

1. Gall LS. Normal fecal flora in man. Am J Clin Nutr. 1970; 23: 1457-1465.

2. Haenel H. Human normal and abnormal gastrointestinal flora. Am J Clin Nutr 1970; 23: 1433-1439.

3. Luckey TD. Introduction to the ecology of the intestinal flora. Am J Clin Nutr 1970; 23: 1430-1432.

4. Dubos RJ, Savage DC, Shaedler RW. The indigenous flora of the gastrointestinal tract. Dis Colon Rectum 1967; 10: 23-34.

5. Phillip IT, Surawicz M. Microbiologic studies. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of Gastroenterology* Philadelphia: JB Lippincott Company 1995, vol II: 2883-2900.

6. Van der Waaij D. Microbial ecology of the intestinal microflora: influence of interactions with the host organisms. In: Hanson LA, Yolken RH eds. *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1-16.

7. Freter R. Continous flow culture models of intestinal microecology. In: Hanson LA, Yolken RH eds. *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1999: 97-110.

8. Donaldson RM Jr. Role of indigenous enteric bacteria in intestinal function and disease. In: Code CF, Heidel W eds. *Handbook of physiology.* Sect VI. Alimentary canal. Washington DC: Am J Phisyological Soc, 1968, vol V: 2807.

9. Rusch VC. The concept of symbiosis: a survey of terminology used in description of association of dissimilarly named organisms. Microecol Ther 1989; 19: 33-59.

10. Dubos R, Schaedler RW, Costello R et al. Indigenous normal and autochtonous flora of the gastrointestinal tract. J Exp Med 1965; 122: 67-77.

11. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Ann Rev Microbiol 1977; 31: 107-133.

12. Tannock GW. Normal microflora: an introduction to the microbes inhabiting the human body. London: Chapman and Hall 1995.

13. Long SS, Swenson RM. Development of anaerobic faecal flora in healthy newborn infants. J Pediat 1977; 91: 298-301.

14. Midtvedt AC. The establishment and development of some metabolic activities associated with the intestinal microflora in healthy children. Thesis, Stockholm, Univ 1994.

15. Balmer SE, Wharton BA. Diet and fecal flora in the newborn: breastmilk and infant formula. Arch Dd Child 1989; 64: 1627-1677.

16. Wilson KH, Patel M, Mermoad P. Ecological succession: use in development of synthetic microflora. Microecol Ther 1986; 16: 181-189.

17. Gorbach SL, Plant AG, Nahas L et al. Studies of intestinal microflora. II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. Gastroenterology 1967; 53: 856-867.

18. Gorbach SL. Intestinal microflora. Gastroenterology 1971; 60: 1110-1129.

19. Hagioge M. Flore digestive. Ann Gastroentérol Hépatol 1993; 29: 171-187.

20. Kalser MH, Artega F, Jawn E et al. Microflora of the small intestine. Am J Dig Dis 1965; 10: 1839-1843.

21. Keusch GT, Gorbach SL. Enteric microbial ecology and infection. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology.* Philadelphia: WB Saunders Comp 1965; 1115-1130.

22. Hill MJ, Drasar BS, Hawksworth G et al. Bacteria and aetiology of cancer of large bowell. Lancet 1971; 1: 95-100.

23. Raibaud P, Ducluzeau R, Tancrede C. L'effet de barrière microbien dans le tube digestif: moyens de défence de l'hôte contre les bactéries exogènes. Méd Mal Inf 1977; 7: 130-134.

24. Van der Waaij D, Van der Waaij BD. The colonization resistence of the digestive tract in different animals species and in man: a comparative study. Epidemiol Infect 1990; 105: 237-243.

25. Moore WEK. Cato EP, Holdeman LV. Some current concepts in intestinal bacteriology. Am J Clin Nutr 1978; 31: 533-542.

26. Simon GL, Gorbach SL. The intestinal flora in health and disease: a review. Gastroenterology 1984; 86: 174-193.

27. Boman HG. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. Ann Rev Immunol 1995; 13: 61-92.

28. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. Gut 1998; 42: 2-7.

29. Jones GW. The attachment of bacteria to surface of animal cell. In: Reissig K ed. *Microbial infections. Receptors and recognition.* London: Chapman and Hill Series B, vol 3 1977: 139-176.

30. Kilian M, Mestecky J, Russel MW. Defence mechanisms involving Fe-dependent functions of immunoglobulin A and their subversion by bacterial immunoglobulin A proteases. Microbiol Rev 1988; 52: 296-303.

31. Fodor O, Dumitrașcu D. Enterocolita cronică. Ed Med, București 1970; 124-144.

32. Gorbach SL. Population control in the small bowel. Gut 1967; 8: 530-532.

33. Hunt RH. The protection role of gastric acid. Scand J Gastroenterol 1988; 146: 34-39.

34. Fredericksen W, Buusgaard A, Thaysen EH. Assessment of the relationship between gastric secretory capacity and jejunal bacteriology. Scand J Gastroenterol 1973; 8: 353-359.

35. Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In: Feldman M, Scharschmidt BE, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and liver disease.* WB Sauders Comp 1999, CD.

36. Mahida YR, Rose F, Chan WL. Antimicrobial peptides in the gastrointestinal tract. Gut 1997; 40: 161-163.

37. Brown W, Dubois RS, Alp M et al. Significance of naturally occuring antibodies in regulation of intestinal microflora. Gastroenterology 1978; 60: 645 (abstr).

38. Brown WR, Savage DC, Dubois RS et al. Intestinal flora of immunoglobulin defficient and normal human subjects. Gastroenterology 1972; 62: 1143-1152.

39. Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. Gut 1999; 45: 911-915.

40. Sparkes RS, Kronenberg H, Heinzmann C et al. Assignment of defensis gene(s) to human chromosome 8p23. Genomies 1989; 5: 240-244.

41. Harder J, Sieberd R, Zhang Y et al. Mapping of the gene encoding human-defensive-2 (DEFB2) to chromosome region 8p22-p23. 1. Genomies 1997; 46: 472-475.

42. Lillard JW Jr, Boyaka PN, Chertov O et al. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptides defensins. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 651-656.

43. Floch MH, Binder HJ, Filburn B et al. The effect of bile acids on intestinal microflora. Am J Clin Nutr 1972; 24: 1418-426.

44. Lykkegaard NM, Justesen T, Lenz K et al. Bacterial flora of the small intestine and bile acid metabolism in patients with hepatico-jejunostomy Roux-en – Y. Scand J Gastroenterol 1977; 12: 977-982.

45. Summers RW, Kent TH. Effect of altered propulsion on rat small intestinal flora. Gastroenterology 1970; 59: 740-744.

46. Caenepeel PHJ, Janssens G, Vantrappen H et al. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats. Dig Dis Sci 1989; 34: 1180-1184.

47. Husebye E, Hellström PM, Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat wall intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complexes. Dig Dis Sci 1994; 39: 946-956.

48. WHO Scientific Working Group on Monitoring and Management of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. WHO, Geneva; 1994.

49. Abrams GD. Microbial effects on mucosal structure and function. Am J Clin Nutr 1977; 30: 1880-1886.

50. Midtvedt T. Microbial function activities. In: Hanson LA, Yolken RH eds. *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publ 1999; 71-76.

51. Cerf-Bensussan N, Yarry A et al. Système immunitaire associé à l'intestin. Encycl Méd Chir, Gastroentérologie 1991, 9000 B 30.

52. Matsumoto S, Setoyama H, Umesaki Y. Differential induction of major histocompatibility complex molecules on mouse intestine by bacterial colonization Gastroenterology 1992; 103: 1777-1782.

53. Brown WR, Lee EE. Radio-immunological measurements of bacterial antibody II. Human serum antibodies reactive with *Bacteroides fragilis* and *enterococus* in gastrointestinal and immunological disorders. Gastroenterology 1974; 66: 1145-1153.

54. Shiff ER, Dietschy JM. Steatorrhea associated with disorders of bile acid metabolisms. Micellar phase defects. Am J Dig Dis 1969; 14: 432-446.

55. Grigorescu M, Tăpălagă D, Dumitrașcu D. Patologia clinică a acizilor biliari. Ed Dacia, Cluj 1983: 162-203.

56. Drasar BS, Hill MJ. Degradation of bile acids by human intestinal bacteria. In: Schiff L, Carrey JB, Dietschy JM eds. *Bile salt metabolism.* Springfield: Ch C Thomas Publ 1969: 71-75.

57. Rosenberg IH. Influence of intestinal bacteria on bile acid metabolism and fat absorption. Contribution from studies of blind-loop syndrome. Am J Clin Nutr 1969; 22: 284-291.

58. Grigorescu M. Modalități de acțiune patogenetică ale microflorei intestinale în enteropatia cronică difuză. Teză de doctorat, IMF Cluj, 1973.

59. Lombardi P, Goldin B, Boutin E et al. Metabolism of androgens and estrogens by human fecal microorganisms. J Steroid Biochem 1978; 9: 795-801.

60. Dossetar J. Drug interaction with oral contraceptives. Br Med J 1975; 4: 467-468.

61. Wells CL, Maddaus MA, Simmons RL. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. Rev Infect Dis 1988; 10: 958-979.

62. Wynder EL, Kajitani T, Ishikawa S et al. Enviromental factors of cancer of the colon and rectum. Cancer 1969; 23: 1210-1220.

63. Wynder EL, Reddy BS. Metabolic epidemiology of colorectal cancer. Cancer 1974; 34: 801-806.

64. Gorbach SL, Goldin BR. The intestinal flora and the colon cancer connection. Rev Infect Dis 1990; 12: S 252-S 261.

65. Rowland IR. Factors affecting metabolic activity of the intestinal microflora. Drug Metabol Rev 1988; 18: 243-261.

66. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. Int J Cancer 1975; 15: 617-631.

67. Drasar BS, Hill MJ. Human intestinal flora. London: Acad Press 1974.

68. Lijinsky W. Nitrosamines and nitrosamides in the etiology of gastrointestinal cancer. Cancer 1977; 40: 2446-2458.

69. Gibson GR, Mac Farlan GT. Intestinal bacteria and disease. In: Gipson SAW ed. *Human health: the contribution of microorganisms.* Berlin: Springer-Verlag 1994: 33-62.

70. Bernier J J. Les bactéries et les aliments dans les colon. In: Bernier JJ, Adrian J, Vidon N eds. *Les aliments dans le tube digestif.* Paris: Doin 1988: 383-411.

71. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 1971; 28: 3-11.

72. Dumitrașcu D, Grigorescu M, Itu I. Intoleranțe și agresiuni alimentare. Ed. Med, 1984: 414-437.

SISTEMUL IMUN AL MUCOASEI GASTROINTESTINALE

Doru Dejica

Antigenii din mediul înconjurător, de origine alimentară și bacteriană, stimulează constant întregul sistem imun al organismului. Mucoasa gastrointestinală, care reprezintă o suprafață vastă de contact cu mediul extern, este expusă zilnic substanțelor antigenice care induc răspunsurile imune specifice, umorale și celulare, nu doar local, dar și în ganglionii limfatici tributari, splină și măduvă. De aceea, nu ar trebui să surprindă că mucoasa tractului digestiv, în special intestinală, conține cea mai bogată acumulare de celule limfoide, incluzând limfocitele B și T, plasmocite, precum și celule accesorii sau care procesează și prezintă antigenii (1).

Prin urmare, spre deosebire de cele mai multe organe, celulele imunologic competente sunt foarte bine reprezentate în tubul digestiv. Acesta este un avantaj teleologic față de invazia continuă și masivă, pe cale orală, a variaților antigeni bacterieni, virusali și parazitari, cu acțiune potențial agresivă.

Mucoasele, în special digestivă, conțin cea mai mare acumulare de limfocite, astfel că 60% din totalul imunoglobulinelor este produs la acest nivel (2). Pe de altă parte, aproape toate infecțiile au poartă de pătrundere la nivelul mucoaselor, ceea ce constituie un stimul important pentru întreg sistemul imun al organismului. Expunerea permanentă la antigeni exogeni furnizează pentru mucoasa gastrointestinală cel mai puternic stimul antigenic. Pe deasupra, expunerea sistemului imun al mucoaselor la doze mari de antigeni induce așa-numita „toleranță imună", definită ca absența sau scăderea amplorii răspunsului imun sistemic, umoral și celular, la antigenii alimentari și ai bacteriilor care constituie flora intestinală.

S-a demonstrat în mod convingător că anticorpii din secrețiile digestive limitează absorbția antigenilor proteici prin mucoasa gastrointestinală, inhibă aderarea bacteriilor la celulele epiteliului mucoasei și neutralizează un spectru larg de virusuri care infectează intestinul (3).

Mucoasa gastrointestinală – organ limfoid central și periferic

Țesutul limfoid al tractului digestiv este cunoscut în nomenclatura internațională sub prescurtarea GALT *(„gut-associated lymphoid tissue")*, deosebit în mare măsură de BALT, asociat mucoasei bronșice.

GALT este complet reprezentat în intestin de următoarele formațiuni implicate în răspunsul imun de la acest nivel:

- *plăcile Peyer,* noduli limfoizi bine organizați, care conțin limfocite T mature *(propriolymphocytes),* limfocite B, macrofage, celule dendritice și un centru germinativ cu limfocite B; ele sunt dispuse în mucoasa și submucoasa enterală, dar nu și în colon;
- *foliculii limfoizi izolați/dispersați* se află îndeosebi în lamina propria din jejun și colon, fiind constituiți din limfocite B și, mai puțin, limfocite T CD_4^+;
- *limfocitele intraepiteliale,* în particular T *(theliolymphocytes),* sunt situate aproape integral (80-90%) între celulele columnare/ absorbtive care formează epiteliul intestinal ce acoperă plăcile Peyer și foliculii limfoizi; limfocitele T prezente în zona cea mai superficială sunt predominant CD_4^+ atât fenotipul Thl, cât și Th2, în timp ce limfocitele parafoliculare sunt atât CD_4^+, cât și CD_8^+ (4);
- *celulele M (membranale)* sunt dispuse tot în epiteliul care învelește plăcile Peyer și capișonează prelungiri ale laminei propria, în care se află limfocite T, îndeosebi CD_8^+, suprafața lor distală având morfologie dendritică; funcția lor este de a capta antigenul și a-l transfera direct spre macrofagele și celulele dendritice imediat subiacente; din acest motiv, celulele M sunt numite „cărăușii" antigenilor, deoarece ele transportă în vezicule endocitare diferite microorganisme sau molecule provenite din lumenul intestinal și le pun în contact cu macrofagele și celulele dendritice din lamina propria ce preiau și prelucrează materialul antigenic, declanșându-se un răspuns imun specific la nivelul foliculilor limfoizi.

La suprafața macrofagelor, fragmentele antigenice interacționează cu determinanții complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II-a și sunt prezentate limfocitelor T. Macrofagele activate de antigen eliberează interleukină-1 (IL-1), stimul pentru limfocitele Th din foliculii limfoizi de a sintetiza IL-2, care antrenează autocrin amplificarea cantității inițiale de IL-2 și expansiunea clonală a limfocitelor B. Este de menționat faptul că celulele epiteliale din intestinul subțire exprimă pe suprafață celulele MHC II, ceea ce nu se întâmplă în colon.

Limfocitele activate din foliculii limfoizi pornesc într-o „călătorie de maturare": părăsesc intestinul, ajung prin limfaticele aferente în canalul toracic și sângele periferic. În timpul acestei migrări, limfocitele se maturează în limfoblaști B și T. Primele devin limfoblaști IgA care, după reîntoarcerea la nivelul mucoasei, se dediferențiază în plasmocite secretoare de IgA. În această „călătorie", limfoblaștii B care poartă IgA se înmulțesc, ajungând de la 2% în lumenul intestinal, la 50% în ganglionii mezenterici și 75% în canalul toracic (5). Limfoblaștii B și T dezvoltă pe suprafața lor *„receptori de găzduire"*, care determină reîntoarcerea selectivă în urma interacțiunii lor cu adresinele vasculare, receptori specifici de la nivelul endoteliului venular. Astfel, limfoblaștii B-IgA migrează preferențial spre sediile limfoide ale mucoasei digestive, datorită *„receptorilor de găzduire"* pentru adresinele endoteliului plăcilor Peyer, în timp ce limfoblaștii T, cu receptori pentru adresinele din endoteliile ganglionilor limfatici periferici, se îndreaptă spre aceștia.

După stimularea antigenică de la nivelul mucoasei tubului digestiv, limfoblaștii B-IgA migrează și către alte sedii secretorii (bronhii, glande mamare, lacrimale ș.a.), unde se elimină anticorpi specifici antigenului imunizant. Aceasta demonstrează existența unui *sistem imun comun al mucoaselor* (6).

Dovada existenței unui sistem imun comun al tuturor mucoaselor a fost adusă, deopotrivă la animale și la om, în ultima decadă. În afară de evidențierea anticorpilor specifici IgA în secrețiile îndepărtate (lapte matern, lacrimi ș.a.), induși prin expunerea intestinală naturală la antigeni sau imunizarea orală, analiza celulelor secretoare de anticorpi IgA din sângele periferic și țesuturile mucoasei furnizează dovezi concludente pentru acest concept. De exemplu, celulele secretoare de anticorpi IgA specifici pentru antigeni administrați oral au fost detectate și predomină în sângele perifieric, înainte de apariția lor în lacrimi, salivă și lumen intestinal.

Plăcile Peyer reprezintă una dintre primele arii ale GALT unde sunt generate răspunsuri imune specifice. Ele sunt sursa majoră de limfocite B producătoare de IgA (B-IgA). Studii mai recente (7) au demonstrat că răspunsul limfocitelor Th2 predomină în plăcile Peyer. Pe de altă parte, limfocitele din plăcile Peyer și cele activate ale laminei propria δ secretă IL-4 care exercită rolul de a diminua răspunsul imun al limfocitelor intraepiteliale (8).

Limfocitele intraepiteliale sunt adiacente celulelor columnare din vilozitățile intestinului subțire și posedă un număr de caracteristici unice, distincte de limfocitele din alte țesuturi limfoide (9). Acestea sunt limfocite mature, CD_3^+, în majoritate CD_8^+ (75%).

Răspunsul imun la nivelul mucoasei gastrointestinale

Cercetările cu privire la originea precursorilor plasmocitelor care secretă IgA în mucoasa digestivă au relevat că structurile limfoepiteliale organizate din tubul gastrointestinal reprezintă sursa principală a acestor celule (10). Acești precursori angajați în sinteza IgA se maturează în ganglionii limfatici mezenterici și intră în circulație prin canalul toracic. Ulterior, ei pătrund în lamina propria intestinală și în alte mucoase, unde diferențierea terminală în plasmocite secretoare de IgA apare sub influența citokinelor produse local de limfocitele T (IL-5 și IL-6).

Deși GALT, reprezentat de plăcile Peyer ileojejunale, și BALT au fost considerate sursele principale de precursori ai plasmocitelor secretoare de IgA din mucoase, structurile limfoide

suplimentare servesc un scop similar. Limfocitele B CD_5^+ din cavitatea peritoneală par să populeze tractul intestinal și la om (11).

Alte acumulări ale țesutului limfoid, ca amigdalele palatine, linguale și nasofaringiene (inelul lui Waldeyer) sunt așezate strategic la începutul tractului digestiv și respirator. Ele sunt expuse continuu la antigeni ingerați și inhalați, posedând caracteristici structurale similare atât ganglionilor limfatici, cât și GALT. Limfocitele B și T, plasmocitele și celulele M, celulele procesoare și care prezintă antigeni apar din abundență la nivelul amigdalelor.

Cele mai multe observații au sugerat că aceste țesuturi limfoide pot servi ca sursă de precursori ai plasmocitelor IgA-secretoare găsite în tractul superior aerodigestiv: distribuția celulelor producătoare de subclasele IgA1 și IgA2 în mucoasa nazală și gastrică seamănă, în distribuția lor, cu amigdalele.

Deși cele mai multe investigații asupra sediilor de inducere a secreției IgA au fost inițial orientate spre plăcile Peyer și apendice, structuri foliculare analoage au fost de asemenea găsite în intestinul gros, în special în rect. Importanța potențială a țesutului limfoid rectal ca sediu de inducere al IgA și ca sursă de precursori ai plasmocitelor IgA este sugerată de numeroase studii.

Distribuția celulelor care sintetizează IgA1 și IgA2 în lamina propria a mucoasei colorectale diferă de alte sedii ale mucoaselor, prin predominanța plasmocitelor IgA2. Rezultatele variatelor căi de imunizare pentru inducerea anticorpilor specifici în secreții au subliniat preferința pentru administrarea rectală de vaccinuri (12). De exemplu, ruta orală de imunizare pentru stimularea anticorpilor IgA din secrețiile tractului genito-urinar este mai puțin eficientă decât introducerea antigenilor în rect.

Pe lângă răspunsul imun manifestat prin anticorpii din secreții, antigenii din mediul înconjurător, pătrunși la nivelul mucoaselor, furnizează cel mai important stimul pentru apariția anticorpilor serici, aparținând majorității izotipurilor imunoglobulinice, inclusiv IgE. Se știe că animalele ținute în condiții de sterilitate *(germ-free)* și cu o dietă fără antigeni se caracterizează prin hipoplazia organelor limfoide asociate mucoaselor și diminuarea profundă a nivelului anticorpilor serici. S-a demonstrat amplu că serul de la adulți și copii expuși de la naștere la antigeni alimentari (lapte, ouă, carne, soia ș.a.) conține niveluri corespunzătoare de anticorpi din clasa IgG, IgM și IgE.

În concluzie, expunerea mucoasei gastrointestinale la antigenii din mediu induce un răspuns imun protector, mediat îndeosebi de IgA tip secretor și diferite subpopulații ale limfocitelor T de la acest nivel.

Obținerea răspunsului imun la nivelul mucoasei gastrointestinale folosește diferite strategii. Este evident că aceste protocoale de imunizare au unele avantaje, dar și dezavantaje, legate de diferențele funcționale care există între izotipurile anticorpilor induși, amploarea și caracterul strict local sau general al răspunsului imun.

Numeroase experimente pe animale au arătat că administrarea orală a mai multor varietăți de proteine sau antigeni bacterieni evocă răspunsul IgA de tip secretor, nu doar local, în lichidul intestinal, ci și în alte secreții ale altor sectoare aparținând sistemului imun comun al mucoaselor.

S-au găsit metode de amplificare a absorbției antigenilor și pentru protejarea lor contra degradării, rezultând un răspuns imun crescut, indus prin administrare orală. Amplificarea răspunsului imun local și sistemic s-a obținut prin eliberarea țintită și captarea crescută a antigenilor doriți, utilizând vectori corespunzători (bacterii și virusuri), particule inerte (microsfere și lipozomi) sau substanțe ca subunitatea B a toxinei holerice, care crește substanțial imunogenitatea antigenilor administrați concomitent.

Răspunsul imun mediat umoral: IgA tip secretor

Intestinul conține 70-80% dintre celulele secretoare de imunoglobuline ale organismului uman și produce mai multă IgA pe zi decât secreția totală zilnică de IgG.

IgA dimer reprezintă factorul protector principal de la nivelul mucoasei gastrointestinale. În secrețiile enterale și colonice subclasa IgA2 este mai concentrată decât în ser, ea rezistă mai bine decât IgA1 la acțiunea enzimelor proteolitice endoluminale.

Plasmocitele produc IgA ca monomer, formă sub care se află predominant în ser (tabelul I). Monomerii se cuplează ca dimeri/polimeri cu ajutorul lanțurilor J, sintetizate tot de plasmocitele laminei propria. Lanțul J produce atât polimerizarea IgA, cât și a IgM, procesul având loc în plasmocit, înainte de eliminarea extracelulară a monomerilor.

Prin interacțiunea dimerilor IgA cu „componentul secretor" (CS), glicoproteină produsă de celulele epiteliale, lanțul J participă la transportul transepitelial al polimerilor IgA și IgM. Dimerul IgA se leagă de CS și formează o covalență cu receptorul.

Complexul intră în celulele epiteliale prin vezicule endocitare și este transportat spre zona apicală a acestora, unde se produce un clivaj, în urma căruia se eliberează dimerul IgA și majoritatea CS legat covalent. Astfel, sistemul IgA al

Proprietățile IgA din ser și secreții (13)

	Secreții	Ser
Formă moleculară	dimer (polimer)	monomer
Greutate moleculară	390 000	165 000
Sedimentare (Svdberg)	11 S	7 S
Component secretor	+	–
Lanț J	+	–
IgA1	50-75%	80-90%
IgA2	25-50%	10-20%

secreților (IgAs) sau IgA tip secretor este „servit" de CS atât pentru transportul IgA, cât și pentru rezistența sa. CS se găsește și liber în secrețiile mucoaselor, o cantitate infimă pătrunzând și în circulație.

Rolul CS este deosebit de important în economia răspunsului imun umoral la nivelul mucoaselor. În primul rând, pentru că acționează ca stabilizator al dimerului IgA, înzestrându-l cu rezistență la proteoliză și prin aceasta, cu păstrarea activității de anticorp la nivelul secreților și mucoaselor.

IgA este translocată și spre bilă, unde furnizează imunitate pasivă și protecția căilor biliare și a porțiunii proximale a intestinului subțire. Hepatocitele umane pot să interanalizeze IgA, proces mediat de receptorul asialoglicoproteinelor, mai puțin de CS. O altă implicație a secreției hepatobiliare a IgA este transportul complexelor antigen + IgA din circulația generală în bilă. Acest transfer constituie un mecanism protector împotriva diferiților antigeni bacterieni și alimentari.

Porțiunea Fc a IgA nu reacționează cu componenții căii clasice și alternative a complementului, excepție făcând IgA înalt polimerizată și complexele imune cu anticorpi din clasa IgA. Din cauza acestui fapt, IgA nu este capabilă să genereze mediatori ai inflamației, cum realizează IgG și IgM. Se poate spune că aceasta este o adaptare de protecție față de multiplele posibilități de inducere a proceselor inflamatorii de către numeroși antigeni din lumenul intestinal.

Wolf și colab. (14) au studiat amănunțit proprietățile antiinflamatoare ale IgA. Acestea se realizează prin:

- eliminarea excesului de antigeni microbieni și alimentari;
- slaba acțiune de activator al complementului;
- inhibiția competitivă a reacției dintre antigen și anticorpii din alte izotopuri;
- reglarea celulelor fagocitare (monocite, neutrofile), prin interacțiunea cu FcαR (CD89), capabil să fixeze IgA monomer, IgAs și complexele imune cu IgA; interacțiunea IgA cu acest receptor diminuează locomoția, fagocitarea și generarea speciilor reactive ale oxigenului de către neutrofile;
- inhibiția eliberării citokinelor monocitare, veritabile promotoare ale inflamației (IL-1β, TNFα și IL-6) și inducerea sintezei antagonistului receptorului IL-1 (IL-1Ra), factor important de temperare a procesului inflamator.

Funcția majoră a IgAs este protecția față de bacterii, virusuri și alți antigeni luminali, prin: 1. împiedicarea aderenței bacteriilor la celulele epiteliale, implicit a colonizării și multiplicării lor; 2. neutralizarea unor virusuri și a toxinelor bacteriene; 3. blocarea absorbției antigenilor din lumenul tubului digestiv, constituind prima barieră înaintea celei mecanice, reprezentată de celulele epiteliului de înveliș; 4. degradarea antigenilor absorbiți, prin îndepărtarea și orientarea complexelor imune cu IgA spre ficat; 5. opsonizarea bacteriilor și a potențialului bactericid, în cooperare cu complementul și lizozimul.

Răspunsul imun mediat celular

Deși secreția anticorpilor, în general, și a celor din clasa IgA, în special, furnizează protecția majoră a intestinului față de diferiți antigeni, pe lângă limfocitele B există numeroase alte celule implicate în apărarea locală de la nivelul mucoasei (15).

Citotoxicitatea mediată celular are o importanță deosebită și este realizată de limfocitele intraepiteliale, reprezentate în special de celulele T citotoxice. Ele sunt extrem de rare la animalele *germ-free* și cresc numeric odată cu dezvoltarea florei bacteriene normale a intestinului gros. Una din căile prin care aceste celule participă la răspunsul imun este inducerea antigenilor MHC II la nivelul epiteliului intestinal. Aceștia sunt prezenți în intestinul subțire, dar lipsesc din colon. În

condițiile intervenției unui agent inflamator, se sintetizează cantități mari de interferon gama (IFNγ), care amplifică expresia moleculelor MHC II în intestinul subțire și neoexpresia lor în epiteliul mucoasei colonului.

Sistemul imun mediat celular se află sub acțiunea citokinelor ce reglează diferențierea și proliferarea limfocitelor mucoasei intestinale. IL-1 este produsă de macrofagele activate de antigeni preluați. Ea activează limfocitele T pentru producerea IL-2, prin care se stimulează autocrin limfocitele Th și B, cu proliferarea consecutivă a acestor celule. IL-4, IL-5 și IL-6 contribuie esențial la diferențierea limfocitelor B în plasmocite secretoare preferențial de IgA.

Mastocitele sunt implicate în mecanismele de apărare ale mucoasei digestive. Ele au receptori pentru IgE și participă la reacțiile de hipersensibilitate imediată. În urma interacțiunii cu neuropeptidele vasoactive intestinale (substanța P, somatostatina), secretă histamină. Rolul central al mastocitelor rezidă în răspunsul imun față de infestarea cu paraziți intestinali. Ele pot produce moartea directă a acestora, iar prin unii chemoatractanți produși de mastocite se stimulează recrutarea și activarea diferitelor celule (limfocite, granulocite, macrofage) implicate în răspunsul imun antiparazitar.

Sistemul imun al mucoasei gastrointestinale și toleranța orală

Toleranța orală reprezintă o formă de „acceptare" a unui antigen, în care limfocitele mature ale țesutului limfoid periferic sunt făcute nefuncționale sau hipofuncționale prin administrarea pe cale digestivă a antigenului respectiv (16).

Rezultanta toleranței orale este faptul că cel mai mare procent al populației (95%) nu reacționează clinic sau imunologic la antigeni alimentari și ai florei tubului digestiv. Alergia alimentară este o manifestare frecventă și poate fi consecutivă dispariției sau insuficientei induceri sau mențineri a toleranței orale.

În copilărie, cele mai multe boli alergice la alimente sunt autolimitate, foarte variabile în timp și imprevizibile, dar intoleranța poate rămâne permanentă, cum este aceea la gluten din boala celiacă. Bolile inflamatorii intestinale pot apărea tot datorită unei ruperi similare a toleranței față de componenții florei bacteriene proprii sau chiar față de proteine alimentare (17).

Expunerea mucoasei tubului digestiv la un antigen are mai multe consecințe, incluzând inducerea unui răspuns imun sistemic minimal și/sau amorsarea unui răspuns local, cu participarea IgAs. Expunerea mucoaselor la agenți patogeni vii și în multiplicare activă duce la un răspuns imun local și sistemic, în timp ce un antigen solubil produce toleranță sistemică.

Statusul local al răspunsului imun la nivelul mucoasei tubului digestiv după administrarea orală a unui antigen solubil este variabilă. S-a sugerat supresia imunității sistemice prin producerea locală a IgAs sau inducerea limfocitelor Th în plăcile Peyer, care ajută la producerea IgA, dar se poate ca producția intestinală de anticorpi tip IgAs să fie redusă prin administrarea orală a antigenilor. Cert este că anticorpii IgAs, specifici antigenilor alimentari, sunt în general absenți la indivizii normali, sugerând că apariția IgA la nivelul mucoasei este reglată pe o cale similară cu aceea a imunității sistemice.

Toleranța poate fi indusă față de toți antigenii solubili timodependenți, ceea ce a stat la baza succesului preparării vaccinurilor orale (ex. polio). Antigenii particulați sau în stare de replicare induc adesea imunizare activă în locul toleranței. Aceasta se datorește captării lor preferențiale de către celulele M care căptușesc plăcile Peyer, ducând la o mai eficientă procesare a antigenului.

Se pune întrebarea: care celule prezintă limfocitului T antigenul preluat la nivelul mucoasei intestinale după pătrunderea sa pe cale orală ? Cercetările de microscopie electronică (16) au demonstrat că după administrarea orală a ovalbuminei, această proteină se regăsește la scurt timp în enterocite. Aceste celule epiteliale pot procesa și prezenta antigenul δ limfocitelor Th, dar, fiindcă ele exprimă niveluri neînsemnate de molecule MHC II și nu exprimă molecule costimulatoare (de exemplu ICAM-1), este verosimil ca prezentarea „singulară" a antigenului de enterocite să ducă în mod normal la anergia limfocitelor Th sau/și stimularea limfocitelor T supresoare.

Ulterior, s-a sugerat că inducerea toleranței orale poate reflecta activarea preferențială a limfocitelor Th2, cu scăderea funcțională evidentă a celor Th1 (18). Citokina reprezentativă pentru această acțiune modulatoare a subseturilor de limfocite Th este TGFβ (19). Ea este produsă de Th2 sau de un prezumtiv nou subset (Th3).

Reinducerea toleranței orale constituie astăzi o preocupare majoră a cercetărilor în domeniul tratamentului imunoreglator, cu perspective în unele boli autoimune și alergice, folosind antigeni/alergeni purificați.

Bibliografie

1. Brandtzaeg P. Overview of the mucosal immune system. Curr Top Microbiol Immunol 1989; 146: 13-25.

2. McGhee JR, Mestecky J. In defence of mucosal surfaces. Development of novel vaccines for IgA responses protective at the portals of entry of microbial pathogens. Infect Dis Clin North Amer 1990; 4: 315-341.

3. Mestecky J, Jackson S. Oral immunization and induction of oral tolerance in humans. In: Galmiche JP et al. eds, *Immunité et tube digestif.* Paris: Libbey Eurotext 1992; 51-61.

4. Ermak TH, Owen RL. Differential distribution of lymphocytes and accessory cells in mouse Peyer's patches. Anat Res 1986; 215: 144-152.

5. Mac Dermott RP, Stenson WF. The immune system. In: Yamada T eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott 1991; 85-102.

6. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. J Clin Immunol 1987; 7: 265-276.

7. Xu-Amano J, Aicher WK, Taguchi T, Kiyono H, McGhee JR. Selective induction of Th2 cells in murine Peyer's patches by oral immunization. Int Immunol 1992; 4: 433-445.

8. Ebert EC, Roberts AI. IL-4 down-regulates the responsiveness of human intraepithelial lymphocytes. Clin Exp Immunol 1996; 105: 556-560.

9. Lefrançois L. Intraepithelial lymphocytes of the intestinal mucosa: curiouser and curiousers. Semin Immunol 1991; 3: 99-108.

10. McGhee JR, Mestrecky J, Elson CO, Kiyono H. Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. J Clin Immunol 1989; 9: 175-199.

11. Solvason N, Kearney JF. The human fetal omentum: a site of B cell generation. J Exp Med 1992; 175: 397-404.

12. Forrest BD, Shearman DJC, Labrooy JT. Specific immune responses in humans following rectal delivery of live typhoid vaccine. Vaccine 1990; 8: 209-212.

13. Dejica D. Sistemul imun al mucoasei gastrointestinale. In: Grigorescu M și Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed. Tehnică 1996; 438-444.

14. Wolf HM, Hauber I, Gulle A et al. Anti-inflammatory properties of human serum IgA: induction of IL-1 receptor antagonist an FcαR (CD89)-mediated down regulation of tumour necrosis factor-alpha (TNFα) and IL-6 in human monocytes. Clin Exp Immunol 1996; 105: 537-543.

15. James SP. The gastrointestinal mucosal immune system. Dig Dis 1993; 11: 146-156.

16. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. Immunol Today 1998; 19: 173-180.

17. Duchmann R, Kaiser I, Herman E et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 1995; 102: 448-455.

18. Sato M, Iwakabe I, Kimura S, Nishimura T. The influence of dietary protein antigen on Th1/Th2 balance and cellular immunity. Immunol Lett 1999; 70: 29-35.

19. Boulton-Jones JR, Ferguson A. Oral tolerance in humans: Evidence for active suppression as a mechanism for tolerance production to soluble protein antigens. Gastroenterology 1998; 114: A938.

HORMONII GASTROINTESTINALI

Simona Tache

Denumirea de hormon, de la cuvântul grecesc *hormao* (a excita), a fost introdusă în medicină de către Bayliss și Starling în 1902, cu ocazia cercetărilor privind reglarea secreției pancreatice de o substanță produsă de mucoasa duodenală, denumită secretină, transportată pe cale sangvină la nivelul acinilor pancreatici (1).

Endocrinologia gastrointestinală modernă începe cu izolarea și descrierea chimică a gastrinei (Gregory și Tracy, 1964), a secretinei și colecistokininei (Mutt și colab., 1970). Ulterior, au fost descrișii numeroși alți hormoni, ca motilina (Brown, 1971), GIP-ul (Brown și Dryburgh, 1971), VIP-ul (Said și Mutt, 1970-1974), GRP-ul (McDonald, 1979), neuropeptidul Y, urogastrona (Gregory, 1975), peptidul YY, peptidul HI (Tatemoto și Mutt, 1978), polipeptidul pancreatic (Kimmel, 1975), somatostatina (Schally, 1976), enteroglucagonul (Sundby, 1976) etc. (2,3,4,5,6).

Până în prezent au fost identificate aproximativ 40 de peptide cu rol biologic de hormoni sau candidați la hormoni digestivi. O parte din aceste peptide a fost găsită și în neuronii din sistemul nervos central și periferic. Datorită proprietăților secretoare endocrine, la propunerea lui Pearse (1964), celulele localizate în tubul digestiv au fost încadrate în sistemul APUD, prescurtare de la acronimul *amine precursor uptake and decarboxylation*. Proprietatea comună a acestor celule este captarea aminoacizilor, transformarea în amine active și, în final, în hormoni polipeptidici. Sistemul APUD a fost localizat în celule din hipotalamus, tiroidă, timus, paratiroide, rinichi, ficat, tract digestiv, pancreas etc. (2,3,4,5).

În majoritatea celulelor APUD, coexistă hormoni peptidici cu monoamine biogene (histamină, dopamină, serotonină), produși eliberați împreună în circulație – acțiune endocrină sau în spațiul interstițial – acțiune paracrină.

Sistemul APUD este un sistem tipic, endocrin din punct de vedere embriologic, morfologic și funcțional, format din celule ce au proprietatea de a capta precursori ai aminelor biogene și a-i decarboxila în vederea formării de peptide cu efecte excitatoare sau inhibitoare asupra celulelor din jur.

Inițial, hormonii secretați de sistemul APUD au fost denumiți „hormoni tăcuți" datorită simptomatologiei clinice discrete pe care o produc în cazul hiposecreției sau lipsei (1).

Hormonii sistemului APUD pot fi diferențiați în raport cu locul de sinteză și depozitare, eliberare și, mai ales, acțiune în:

- *hormoni circulanți:* gastrina, secretina, glucagonul, enteroglucagonul, colecistokinina, pancreozimina, polipeptidul pancreatic, urogastronul, peptidul YY, GIP-ul, motilina, neurotensina, insulina;
- *hormoni cu acțiune locală:* VIP-ul;
- *neurotransmițători sau neuromodulatori:* somatostatina, motilina, neurotensina, substanța P, substanțele opioide, bombesina (tabelul I).

După acțiune se pot distinge:

- *hormoni reglatori,* care intervin în procesele de digestie și absorbție;
- *hormoni care influențează eliberarea altor hormoni:* GIP-ul, chimodenina, neurotensina, gastrina, secretina etc.

Pe baza asemănărilor structurale, peptidele gastrointestinale pot fi grupate în mai multe familii: gastrină – colecistokinină, secretină – glucagon – VIP, polipeptide pancreatice și alte peptide gastrointestinale (tabelul I).

În prezent, termenul de peptid gastrointestinal (GI) este folosit frecvent în locul celui de hormon, pentru a diferenția acțiunile biologice încă neprecizate ale peptidului.

Biosinteza hormonilor

Se realizează la nivelul reticulului endoplasmic din celule, sub controlul unor gene de codare a peptidelor GI. Sub acțiunea ARNm, în ribozomi are loc formarea unui precursor – preprohormonul sau prepropeptidul – care pătrunde în reticulul endoplasmic, unde se transformă în propeptid și apoi în peptid. Informația genetică se reproduce prin replicație și este decodificată (transformată într-o proteină sau enzimă specifică) prin transcripție și translație (fig. 1).

Tabelul I

Familiile de hormoni gastrointestinali

Familia	Componenți
I. Familia gastrină – colecistokinină	Gastrina Colecistokinina (CCK)
II. Familia secretină – glucagon – polipeptid intestinal vasoactiv	Secretina Peptidul inhibitor gastric (GIP) Peptidul intestinal vasoactiv (VIP) și peptidul histidil metionina (PHM) Glucagonul și enteroglucagonul (EG) Factorul eliberator pentru hormonul de creștere (GHRF) Glicentina (GLI)
III. Familia polipeptidelor pancreatice	Polipeptidul pancreatic (PP) Neuropeptidul Y (NPY) Peptidul YY (PYY)
IV. Alți hormoni gastrointestinali	Motilina Neurotensina Substanța P Somatostatina (SS) Peptidul eliberator de gastrină (GRP) Factorul de creștere epidermal – urogastron (EGF) Galanina Peptidele opioide Alte peptide

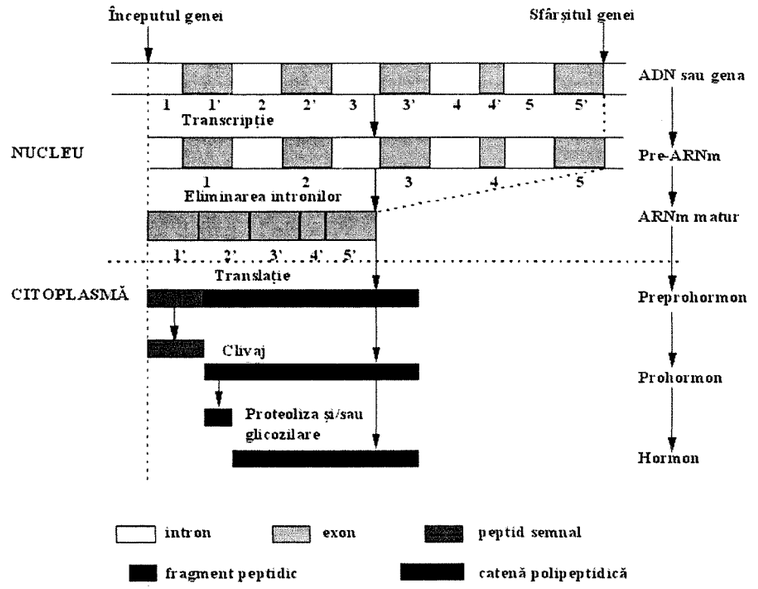


Fig. 1. Reprezentarea schematică a procesului de transcripție, posttranscripție, translație și posttranslație în procesul de formare ipotetică a unui hormon gastrointestinal.

Tabelul II

Distribuția peptidelor gastrointestinale de-a lungul tractului digestiv (concentrația în mucoasă)

Peptidul	Regiune Fundică	Regiune antrală	Duoden	Jejun	Ileon	Colon	Celule secretoare	Obs. secretat °i în SNE
Gastrina	-	+++	++	+	+/-	-	G din stomac IG din intestin	+
Glucagonul	-	+++	++	+	+/-	-	A din stomac și duoden EG (L) din intestin	
Secretina	-	-	+++	++	+/-	-	S	
CCK-PZ	-	-	+++	++	+/-	-	I	+
GIP	-	-	+++	++	+/-	-	K	
Motilina	-	-	+++	+++	+++	-	EC_2 (Mo)	+
Neurotensina	-	-	+/-	+/-	+++	+/-	N	+
VIP	++	++	++	++	+++	++	H (D_1)	+
Substanța P	+/-	++	+++	+++	+++	+++	EC_1 (P)	+
Glicentina	+/-	+	++	+++	+++	+++	L	
Enkefaline	-	++	+++	+++	+++	++	G, EC_1, EC_2	+
Endorfine	-	-	++	+/-	-	-	G	+
SS	+++	+++	++	++	+	+/-	D	+
GRP	+++	+++	++	+	+	+	P (BN)	+
Guanilina	-	+	+	++	++	++	Paneth	
PP	-	-	-	++	++	++	PP (F)	
CGRP	-	-	+	+	+	-		+
Chimodenina	-	-	+	+	+	-		
Enterogastronul	-	-	+	+	+	+	A, EG (L)	
Vilikinina	-	-	+	+	+	-		
PYY	-	-	-	+/-	+	++	PYY	

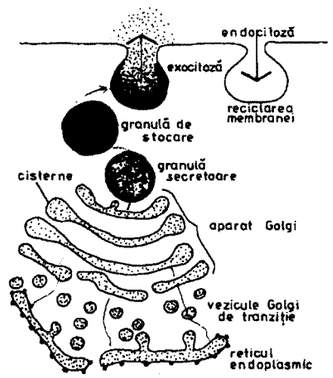


Fig. 2. Secvențele secreției de hormoni gastrointestinali:
a-sinteza în reticulul endoplasmic; b – migrarea în aparatul Golgi; c – concentrarea și formarea de vezicule secretorii; d – stocarea intracelulară; e – eliminarea conținutului prin exocitoză; f – reciclarea membranei prin endocitoză.

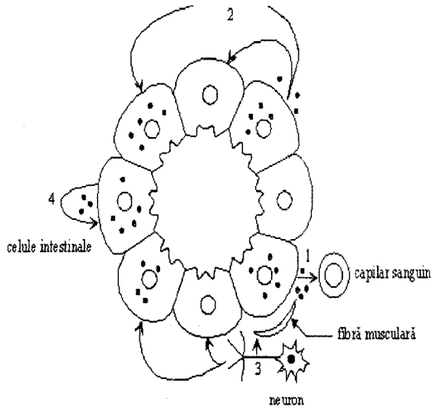


Fig. 3. Căile de acțiune ale peptidelor gastrointestinale
Mecanisme: 1 – endocrin; 2 – paracrin; 3 – neuroendocrin; 4 – autocrin.

Distribuția hormonilor

Distribuția hormonilor gastrointestinali la nivelul mucoasei tubului digestiv este prezentată în tabelul II.

Secreția de hormoni

Sinteza de hormoni este urmată de o serie de secvențe finalizate prin exocitoză (fig. 2).

Secreția substanțelor organice are loc în celulele zimogene și mucoase și cuprinde:

- pătrunderea substanțelor necesare sintezei la polul bazal al celulei;
- sinteza de ATP la nivelul mitocondriilor și utilizarea pentru sinteza de substanțe organice în ribozomi și reticulul endoplasmic rugos;
- transportul produșilor de secreție spre complexul Golgi, prelucrarea și descărcarea în citoplasmă sub formă de vezicule, urmată de exocitoza apicală.

Căile de acțiune

Peptidele GI ajung de la nivelul celulelor secretoare spre celulele efectoare țintă, unde își exercită acțiunea pe 4 căi, în funcție de care pot fi și grupate în (fig. 3):

- *substanțe cu acțiune endocrină,* care se comportă ca hormoni clasici și pătrund în circulație prin capilarele intestinale fenestrate, acționând la distanță (exemplu: SS, PP, secretina, gastrina, CCK, GIP, insulina, glucagonul);
- *substanțe cu acțiune paracrină,* care exercită efect asupra celulelor din imediata vecinătate (exemplu tipic – SS, glucagonul, PP, PYY, peptide opioide, guanilina);
- *substanțe cu acțiune neuroendocrină (neurocrină),* care sunt secretate la nivelul terminațiilor nervoase din plexurile intrinseci ale peretelui digestiv și acționează în maniera neurotransmițătorilor sau neuromodulatorilor (exemplu: NPY, PYY, motilina, galanina, neurotensina, VIP, GRP, substanța P, bombesina, enkefaline, CGRF etc.);
- *substanțe autocrine,* care acționează asupra aceleiași celule (exemplu: GRP care acționează ca factor de creștere la nivelul celulelor carcinomatoase).

Mecanismul de acțiune

Acțiunea hormonilor GI asupra celulelor țintă se exercită după cuplarea acestora cu un receptor specific situat pe partea externă a membranei celulare. Hormonul este mesagerul de ordinul I, ce determină reacții intracelulare prin producerea unor mesageri de ordinul II, care în cazul hormonilor GI sunt: adenozin monofosfatul ciclic (AMPc), inozitol trifosfatul (IP_3), guanozin monofosfatul ciclic (GMPc) și diacilglicerolul (DAG) (fig. 4 și 5).

Acțiunea peptidelor se face:

- prin AMPc: VIP, PHI, secretină, glucagon, PP;
- prin GMPc: pentru guanilină;
- prin efectori dependenți de Ca^{2+} pentru substanța P, neurotensină și IP_3-DAG pentru CCK-PZ.

Receptori specifici ai hormonilor GI au fost evidențiați pentru GRP, neuromedina B, CCK, gastrină, VIP, substanța P, secretină, neurotensină, neuropeptidul Y, somatostatină.

Familiile hormonale

Familia gastrină – colecistokinină

Cuprinde doi hormoni: gastrina și colecistokinina care au manifestări înrudite cu ceruleina, peptid izolat din tegumentul de amfibieni, cu o secvență pentapeptidică C terminală identică, care determină acțiunea.

Gastrina

Este eliberată la nivelul celulelor G din peretele lateral al glandelor regiunii antrale a mucoasei gastrice și la nivelul celulelor G din mucoasa gastrică și duodenală. A fost evidențiată și în insulele pancreatice în perioada fetală, în gastrinoamele pancreatice, în glanda hipofiză (lobul anterior și intermediar, în celulele corticotrope, melanotrope, în tija hipofizară), în hipotalamus (nucleii supraoptici și paraventriculari), bulbul rahidian, în nervii sciatic și vag.

Gastrina conține un număr de polipeptide cu macroheterogenitate (lungime variabilă a lanțului polipeptidului în diferite țesuturi și fluide) și microheterogenitate (diferențe de structură moleculară). Precursorul hormonului este preprogastrina (104 aminoacizi, cu 12 resturi C terminale comune) din care pot lua naștere următoarele forme circulante:

- *big-big gastrina,* cu peste 34 de aminoacizi;
- *big-gastrina,* cu 34 de aminoacizi, forma secretată predominant antral și, în mică măsură, duodenal (T/2=15 min);
- *little-gastrina,* cu 17 aminoacizi, secretată mai ales duodenal (T/2=2-3 min în circulație);

– *minigastrina,* cu 14 aminoacizi, secretată la nivel jejunal, antral și în tumorile secretante de gastrină (T/2=2-3 min în circulație).

G-17 este cea mai activă pentru stimularea secreției de HCl.

Studiul componentelor gastrinei în condiții bazale și postprandial relevă faptul că în condiții bazale G-34 constituie aproximativ 70% din totalul gastrinei, în timp ce postprandial nivelul gastrinei G-17 crește la aproximativ 70%.

Stimulii pentru producerea gastrinei sunt peptidele, aminoacizii (fenilalanina și triptofanul), distensia gastrică, stimularea vagală via PPG, Ca^{2+}. Stimularea secreției de gastrină este produsă prin:

– peptide și aminoacizi luminali;
– creșterea descărcărilor nervoase vagale, probabil noncolinergice;
– calcemia și adrenalina plasmatică (5,6).

Starea de nutriție pare să exercite o influență majoră asupra eliberării, iar răspunsul postprandial seric se asociază cu o creștere semnificativă a conținutului antral în gastrină. Peptida de eliberare a gastrinei *(GRP–gastrin releasing peptide)*/ bombesină are un efect care stimulează eliberarea vagală a gastrinei.

La nivelul tubului digestiv, gastrina are efecte secretorii, motorii și trofice (2,5,6,7,8,9).

Acțiunile secretorii sunt: stimularea secreției gastrice acide, interacționând cu alte secretagoge decât histamina și acetilcolina; stimularea secreției de pepsină; participarea alături de CCK-PZ, dar în măsură mai mică decât aceasta, la stimularea secreției de enzime pancreatice; stimularea secreției de bicarbonat în sucul pancreatic; stimularea secreției biliare (4,5,9).

Acțiunile motorii sunt de stimulare a contracțiilor musculaturii digestive, în special a regiunii antrale și deci a evacuării gastrice; în măsură mai mică are efect contracturant la nivelul sfincterului esofagian inferior.

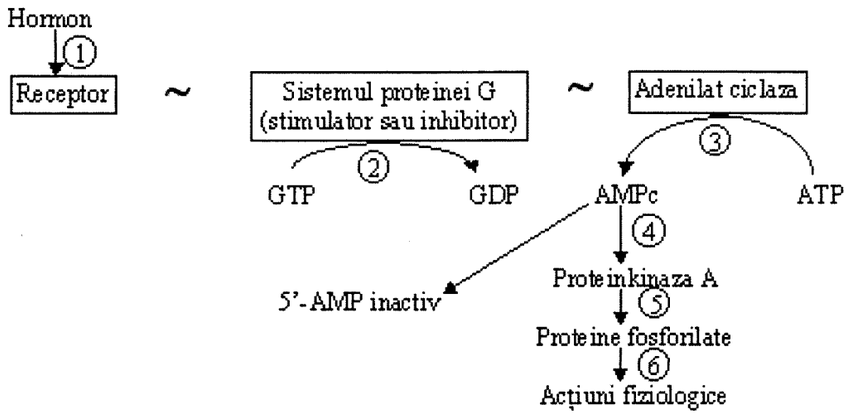


Fig. 4. Mecanismul de acțiune hormon-adenilat ciclază, în 6 secvențe.

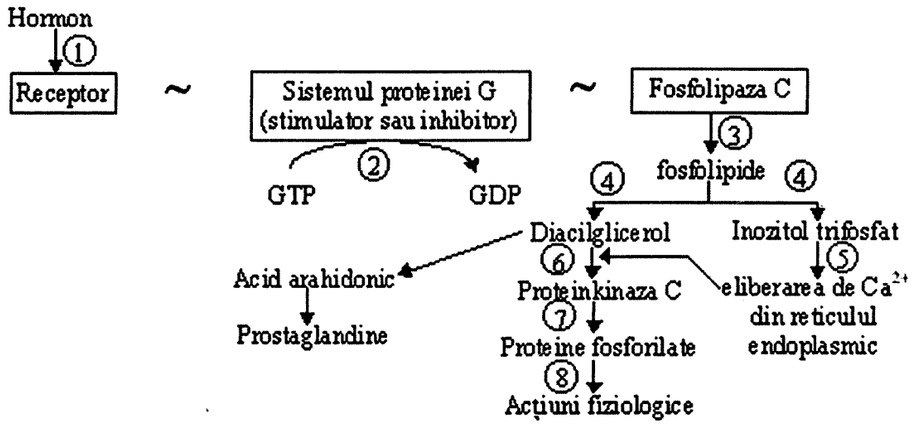


Fig. 5. Mecanismul de acțiune hormon-IP_3-Ca^{2+}-DAG, în 8 secvențe.

Acțiunile trofice, de stimulare a creșterii, interesează mucoasa gastrică (în special în zona secretoare de acid); are efecte trofice și la nivelul intestinului subțire și gros.

Alte efecte ale gastrinei sunt de creștere ușoară a secreției factorului intrinsec Castle și de stimulare a secreției de insulină.

Colecistokinina

Este un peptid bivalent, ca rol, a cărui denumire curentă este colecistokinină, dar mai corectă este cea de colecistokinină-pancreozimină (CCK-PZ), datorită acțiunii stimulatoare asupra excreției biliare și asupra secreției pancreatice exocrine.

Este eliberată la nivelul celulelor I sau CCK din mucoasa duodenală și jejunală, la nivelul terminațiilor nervoase din plexurile mienteric Auerbach și submucos Meissner din ileonul distal și colon și în creier (scoarța cerebrală, hipotalamus) și retină, în cantități chiar mai mari decât în intestin. Eliberarea endogenă a CCK este stimulată de diferiți produși hidrolitici ai digestiei, mai ales L-izomeri ai aminoacizilor (triptofan, fenilalanină), acizi grași cu lanț lung, monogliceride și ionul de calciu (10).

Asemănător gastrinei, prezintă atât macroheterogenitate, cât și microheterogenitate. Precursorul hormonului este prepro-CCK, din care pot lua naștere următoarele forme circulante, denumite după numărul aminoacizilor: CCK 58, CCK 39, CCK 33, CCK 12, CCK 8, CCK 4. Cele mai active forme ale hormonului sunt CCK 8 și CCK 12.

Mecanismul de acțiune a CCK nu este perfect elucidat. Se pare că în cazul celulelor acinare pancreatice, CCK acționează prin intermediul eliberării de Ca^{2+} și a creșterii de AMPc în celule. CCK coexistă cu propiomelanocortina și cu peptidele gastrinice în celulele corticotrope și cu oxitocina și, probabil, cu gastrina, în neuronii hipotalamo-hipofizari, ceea ce atrage atenția asupra complexității sistemelor de semnalizare.

Acțiunile biologice ale CCK se exercită în principal asupra secrețiilor și motilității tubului digestiv, asupra producerii de hormoni și asupra comportamentului alimentar (2,3,4,5,6,7).

Acțiunile secretorii sunt de stimulare puternică a secreției pancreatice ecbolice și slabă a secreției hidrelatice; stimulare slabă și, după unii, inhibiție asupra secreției gastrice acide; stimularea fluxului hepatic și a secreției glandelor Brunner; inhibiția absorbției de lichid, Na^+, K^+ și Cl^- în jejun și ileon; antagonizarea competitivă a secreției gastrice acide stimulată de gastrină.

Acțiunile motorii sunt de contracție a veziculei biliare și de relaxare a sfincterului Oddi (efect direct neantagonizat de atropină sau alți blocanți); relaxare a sfincterului esofagian inferior; inhibiție a evacuării gastrice, creștere a contracției musculaturii netede antrale, posibilă relaxare a musculaturii netede din regiunea fundică; creșterea motilității și tranzitului la nivelul intestinului subțire; creșterea motilității colonului.

Acțiunile asupra secreției altor hormoni sunt de creștere a eliberării de insulină, SS, GIP, PP, calcitonină. Se pare că joacă un rol esențial în reglarea apetitului, fiind semnalul cel mai important pentru sațietate.

Alte acțiuni ale CCK sunt efectele trofice de stimulare a hipertrofiei și hiperplaziei la nivelul pancreasului exocrin și pe mucoasa veziculei biliare și de creștere a fluxului limfatic intestinal.

Ceruleina

Este un decapeptid izolat din tegumentul broaștei australiene *Hyla caerulea* și are 5 aminoacizi C-terminali și 2 aminoacizi N-terminali identici cu gastrina și un rest tirozilsulfatat.

Prezintă proprietăți identice cu gastrina și CCK-PZ la mamifere. Este utilizată în special în colecistografii, pentru efectele contracturante asupra colecistului (4,5).

Familia secretină – glucagon – VIP

Secretina

Este prima substanță biologic activă, identificată ca hormon. Este produsă de celulele S, prezente în număr mare în mucoasa duodenală și în număr mai mic în cea jejunală. A fost localizată și în alte regiuni ca: hipotalamus, talamus, bulb olfactiv, trunchi cerebral, cortex cerebral, septum, hipocamp și corpi striați.

Secretina este un polipeptid bazic, format din 27 de aminoacizi, din care 14 sunt comuni în secvență cu cei ai glucagonului, GLI, VIP, GIP.

Stimulii de producere a secreției de secretină sunt pH-ul acid, acizii grași și aminoacizii (5,6).

Somatostatina, în doze mari, inhibă eliberarea endogenă a secretinei.

Acțiunile secretorii sunt: în primul rând, efectul biologic major de stimulare în proporție de aproximativ 80% a secreției hidrelatice pancreatice, acțiune potențată prin CCK; bicarbonatul secretat inhibă la rândul său eliberarea de secretină prin neutralizarea H^+-ionilor, realizând în acest fel o reglare de tip feedback negativ; inhibă secreția acidă stimulată de gastrină și eliberarea acesteia indusă de ingestia de alimente, crescând în schimb secreția de pepsină; în mică măsură, stimulează secreția biliară și pe cea de mucus la nivelul colonului.

Acțiunile motorii sunt: scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior, a motilității gastrice și intestinale, antagonizând stimularea produsă de CCK.

Alte efecte sunt reprezentate de: reglarea apetitului, stimularea secreției de insulină, stimularea reabsorbției apei la nivelul ductelor biliare intrahepatice, asociate cu creșterea concentrației de Cl și scăderea concentrației de săruri biliare, potențarea efectelor contractile ale CCK asupra veziculei biliare, acțiunea diuretică.

GIP

Aparține polipeptidelor glucagonice și datorită efectului său fiziologic de stimulare a celulelor B din tractul gastrointestinal a fost numit și *polipeptid insulinotrop glucozodependent* (3,4,5,6).

Este produs de celulele endocrine K din mucoasa duodenală și jejunală, și, posibil, și din regiunea antrală. Are o structură liniară, fiind alcătuit din 43 de aminoacizi.

Stimulii pentru producerea secreției sunt: glucoza administrată oral, aminoacizii, acizii grași (3,6).

Efectele biologice sunt: stimularea secreției de insulină, stimularea secreției intestinale, inhibarea secreției gastrice acide și a motilității gastrice, produce creșterea influxului de Ca^{2+} prin canalele Ca^{2+} voltaj dependente.

VIP și PHM

Primul peptid cu proprietăți vasodilatatoare identificat din mucoasa intestinală a fost VIP-ul. După clonarea genei, s-au obținut din preprohormonul VIP atât VIP-ul peptid cu 27 de aminoacizi, cât și PHM-ul la om și PHI la alte specii animale, peptide cu 27 de aminoacizi. VIP-ul și PHM-ul au aproximativ 50% aminoacizi comuni și acționează pe aceiași receptori, ceea ce explică acțiunile biologice comune (2,3,4).

Cantități importante de VIP au fost găsite în peretele intestinal (duoden și colon), în fibrele nervoase și neuronii din plexurile intrinseci Auerbach, în concentrații mai mari decât cele din mucoasă și submucoasă; în celulele endocrine intestinale; în terminațiile nervoase periferice purinergice; în unii neuroni senzoriali, hipotalamus, scoarță cerebrală, retină, precum și în tumorile digestive-VIP-oame. Localizarea VIP-ului în terminațiile nervoase centrale și periferice și clearance-ul său rapid pledează mai degrabă pentru rolul VIP-ului și PHI sau PHM de neuromodulatori sau neurotransmițători, decât ca hormoni (VIP $T_{1/2}$ = 2 min).

Stimulii pentru producerea VIP-ului sunt: pH-ul acid, lipidele, stimulii vagali (5,6).

Acțiunile asupra secrețiilor digestive sunt: stimularea secreției pancreatice de apă și HCO_3^-, inhibarea secreției gastrice acide și pepsină și stimularea secreției intestinale.

Asupra musculaturii gastrointestinale are efect relaxant: diminuează forța de contracție a sfincterului esofagian inferior, a sfincterului antral, relaxează partea superioară a stomacului și sfincterul anal intern, stimulează contracția fibrelor longitudinale și o inhibă pe cea a fibrelor circulare din tunica musculară a intestinului. Scade absorbția de apă, Na^+ și Cl^- din jejun.

Alte efecte ale VIP-ului sunt: vasodilatația în teritoriul mezenteric și pulmonar; acțiunea inotrop pozitivă pe mușchiul cardiac; creșterea debitului cardiac, relaxarea mușchiului traheal și bronșic; creșterea minut – volumului respirator; acțiunile metabolice: lipoliza și glicogenoliza; acțiunile asupra hormonilor: inhibarea secreției de gastrină și SS; stimularea eliberării de insulină, glucagon și SRIF din pancreas și de PRL, GH și LH din hipofiză.

Glucagonul și enteroglucagonul

Glucagonul este un hormon cu 29 de aminoacizi, secretat de celulele A prezente la nivelul insulelor Langerhans pancreatice, dar și în mucoasa gastrică și duodenală. Descoperirea preproglucagonului (179 de aminoacizi), precursor cu moleculă mare, a dus ulterior la izolarea glucagonului pancreatic și enteroglucagonului sau oxintomodulinei și glicentinei, produse de celule secretoare (EG) din intestin (ileon, jejun și colon) (3,4).

Produșii rezultați prin procesarea preproglucagonului în celulele mucoasei digestive sunt:

- în celulele A se formează glucagonul, fragmentul proglucagon major și peptidul înrudit cu glicentina;
- în celulele L se formează glicentina, peptidele *glucagon-like* - GLP-1 → GLP-1 (7-36) amida; GLP-2, polipeptidul înrudit cu glicentina, oxintomodulina.

Enteroglucagonul este un peptid cu 29 de aminoacizi, iar glicentina, numită și *substanță glucagon-like imunoreactivă,* este un peptid cu 100 de aminoacizi. Aceasta din urmă poate da naștere la 2 peptide *glucagon-like* (GLP-1 și GLP-2) (11,12).

Stimulii de producere a secreției de glucagon sunt glucoza și lipidele. Secreția de glucagon este reglată mai ales prin factori metabolici (nivelul glicemiei și aminoacidemiei) și hormonali (insulina și somatostatina, hormoni insulari – inhibă secreția de glucagon; CCK, VIP și bombesina cresc secreția de glucagon; secretina scade secreția de glucagon) (6).

Efectele glucagonului pancreatic sunt metabolice: interacțiuni de stimulare a glicogenolizei, lipolizei, gluconeogenezei și cetogenezei.

Acțiunile secretorii sunt de inhibare a secreției pancreatice ecbolice și hidrelatice, a secreției gastrice acide; enteroglucagonul are doar efect glicogenolitic, celelalte acțiuni comune cu glucagonul fiind mult mai slabe.

Acțiunile motorii sunt de inhibare a motilității gastrice și intestinale și a tonusului sfincterului esofagian inferior.

Alte acțiuni sunt: inhibarea absorbției intestinale de apă și electroliți, stimularea fluxului biliar.

Glicentina și peptidele derivate au aceleași acțiuni ca și glucagonul. Cele două peptide GLP-1 și GLP-2 au fost mai puțin studiate, dar se pare că GLP-1 (7-36) ar determina creșterea secreției de insulină și GHRF în tumori, creșterea sensibilității celulelor B la glucoză și utilizarea glucozei; de asemenea, determină creșterea influxului de Ca^{2+} prin canalele Ca^{2+} voltaj dependente (4,12).

Familia polipeptidelor pancreatice

Polipeptidul pancreatic

Este secretat de celulele insulare pancreatice – PP sau D_2 de la nivelul procesului uncinat și capului pancreasului – și, în cantități mici, de celule din duoden, jejun și, posibil, din stomac și colon. Este un peptid linear alcătuit din 36 de aminoacizi.

Stimulii de producere sunt: proteinele, glucoza, stimulii vagali, acetilcolina, distensia antrală (6).

Principalele acțiuni sunt: inhibiția secreției exocrine a pancreasului (inhibă secreția de apă și HCO_3^-), inhibarea producerii hepatice de glucoză, creșterea motilității gastrice și intestinale, relaxarea veziculei biliare, reducerea conținutului de bilirubină în duoden, scăderea absorbției intestinale (2, 4,5).

Neuropeptidul Y

NPY este un peptid abundent în creier: hipotalamus, căile periapeductale, măduva spinării. A fost evidențiat și în nervii imunoreactivi-NPY din inimă, vase sangvine periferice, rinichi, splină, ochi, tract genital, căi biliare, tract respirator, glandă tiroidă, glande adrenale, plexuri enterice. În terminațiile nervoase simpatice este colocalizat cu noradrenalina și adrenalina, participând la inervația vaselor sangvine. La nivelul plexurilor enterice a fost evidențiat singur sau împreună cu alte neuropeptide.

În cursul stresului puternic (de exemplu în șocul hipovolemic), în efortul fizic, în circulație se descarcă cantități mari de hormon.

Principalele acțiuni periferice sunt: vasoconstricția lentă, dar susținută, în arterele periferice, iar administrarea sistemică poate produce: hipertensiune arterială, diminuarea fluxului sangvin și inhibarea motilității la nivelul colonului; modificarea ritmului circadian; stimularea aportului alimentar și apetitului, scăderea frecvenței respiratorii și cardiace; sincronizarea EEG (4,5).

Peptidul YY

Este secretat de celulele endocrine L din mucoasa ileocolică, unele tipic endocrine, altele cu caracteristici paracrine.

Principalele acțiuni ale PPY sunt: inhibarea secreției exocrine pancreatice și a secreției gastrice acide; efectul anti-CCK hormon sau pancreaton; manifestă caracteristici tipice enterogastronului: inhibă tranzitul intestinal; crește eficiența digestiei și absorbției nutrimentelor la nivelul mucoasei. Asemănător, NPY are efecte vasoconstrictoare (3,5).

Alți hormoni gastrointestinali

Motilina

Este un polipeptid format din 22 de aminoacizi, secretat de celulele endocrine M din mucoasa duodenală, jejunală superioară și gastrică, din submucoasa și musculatura esofagului, stomacului, jejunului, ileonului, colonului și veziculei biliare. În sistemul nervos central a fost evidențiat în neurohipofiză, cortex cerebral, cerebel, hipotalamus și epifiză. Celulele cu motilină de tip enterocromafin conțin și serotonină.

Stimulul de producere este neprecizat, posibil HCl și lipidele (6).

În principal acționează în reglarea activității motorii intestinale și gastrice în faza interdigestivă, prin controlul complexelor mioelectrice; creșterea ratei de evacuare a alimentelor solide și încetinirea evacuării alimentelor lichide, asociate cu eliberarea crescută de pepsină. Efectele motilinei asupra motilității gastrice sunt de 50 de ori mai puternice decât cele ale acetilcolinei. Motilina produce contracția sfincterului esofagian inferior și stimulează activitatea motorie a pilorului și duodenului.

De asemenea, este un stimulator al secreției acide gastrice și al secreției de pepsină; stimulează secreția pancreatică de bicarbonat și proteine (3,5,8).

Neurotensina

Este un polipeptid format din 13 aminoacizi, produs de celulele endocrine N din mucoasa ileonului (aproximativ 80% din totalul peptidului din organism), la nivelul terminațiilor nervoase din ileon și colon, precum și în neuronii din hipotalamus și retină.

Stimulii de producere sunt reprezentați se pare de acizii grași (4,5,6).

Peptidul inhibă motilitatea gastrointestinală, determină relaxarea musculaturii circulare.

Stimulează secreția de glucagon, prolactină, STH; inhibă secreția acidă gastrică; inhibă secreția de insulină; secreția acidă este stimulată de

pentagastrină și determină creșterea fluxului sangvin ileal.

Alte acțiuni sunt: creșterea permeabilității vasculare; neurotransmițător peptidergic sau modulator în sistemul nervos central; rol antinociceptiv hipotermizant, sedativ; hipotensor; stimularea eliberării de LH, FSH, ACTH (3,4,5).

Substanța P

Este un polipeptid format din 11 aminoacizi, prezent în celulele endocrine din tractul gastrointestinal, în terminațiile nervoase din plexul mienteric din intestinul subțire și colon, în numeroase structuri nervoase periferice (nervi și ganglioni) și centrale (substanța neagră, planșeul ventriculului IV, nucleul senzitiv trigeminal și nucleul tractului solitar, hipotalamus, talamus, nucleu caudat și măduva spinării).

Structura sa este asemănătoare, prin tripeptidul terminal, cu tahikininele, peptide evidențiate la moluște și amfibieni *(physalaemina, eledoisina, kassinina și phyllomedusina)*. Acționează mai mult ca neurotransmițător decât ca hormon-neuromedina K (neurokinina), substanța K (neurokinina).

Acțiunile motorii digestive sunt: contracția veziculei biliare și a musculaturii netede gastrointestinale și stimularea peristaltismului.

Acțiunile secretorii digestive sunt: inhibarea secreției acide și stimularea secreției de pepsină; inhibarea secreției biliare; stimularea secreției bazale pancreatice și a secreției exocrine intestinale.

Alte acțiuni: inhibarea absorbției intestinale; la nivelul sistemului nervos central acționează ca neuromodulator, controlând producerea de acetilcolină, serotonină și dopamină la nivelul terminațiilor neuronale; în sistemul nervos periferic și în plexurile enterice participă la mediația durerii și setei; stimularea retinei determină eliberarea sinaptică a polipeptidului; alături de EGF ar avea un rol trofic; are efect antistres (reduce eliberarea de catecolamine din medulosuprarenală); intervine în homeostazia apei (rol ADH eliberator) (4,5,6).

Somatostatina

Descris inițial ca hormon inhibitor al hormonului de creștere izolat din hipotalamus (SRIH, SRIF, GIH sau GIF), a fost ulterior evidențiat și la nivelul regiunii fundice și antrale a stomacului, în duoden, pancreas, tiroidă, glande salivare, unde ar fi secretat de celulele endocrine și paracrine de tip D, la nivelul fibrelor nervoase din plexul mienteric Auerbach, din plexul submucos Meissner și de la baza criptelor Lieberkühn.

Peptidul se găsește în două forme tisulare: SS 14 și SS 28, ambele prezente în mucoasa intestinală; SS 14 este forma predominantă în regiunea fundică, antrală, la nivelul pancreasului și tunicii musculare intestinale. Tractul gastrointestinal conține aproximativ 70% din cantitatea de SS în corp, din care 90% în mucoasă (celule endocrine și paracrine) și 10% în stratul muscular (3).

Stimulul de producere se pare că este pH-ul acid (6).

Acțiunile SS sunt în majoritate inhibitorii: inhibă secreția salivară, gastrică, intestinală, pancreatică, biliară; inhibă producerea de gastrină, secretină, CCK, PP, GIP, motilină, glucagon, insulină; inhibă contracțiile musculaturii netede gastrointestinale și a veziculei biliare; poate stimula tranzitul gastrointestinal în faza inițială; inhibă absorbția intestinală de glucoză, aminoacizi și trigliceride; scade fluxul sangvin splanhnic și portal. Un rol important este cel de inhibiție prin feedback a secreției acide și participare în controlul local al producerii de gastrină. Inhibă descărcările de hormoni adenohipofizari (STH, FSH și TSH) (3,4,5).

Peptidul eliberator de gastrină

Este un peptid cu 27 de aminoacizi, asemănător structural cu bombesina de la nemamifere (amfibieni) și cu neuromedinele C și B, obținute de la alte specii (amfibieni și porcine).

GRP-ul a fost evidențiat în terminațiile neuronale din tubul digestiv (intestin subțire, stomac și colon) la multe specii de mamifere, precum și în sistemul nervos central (hipotalamus, măduva spinării). Poate fi sintetizat și în celulele mici din carcinoamele pulmonare, unde ar acționa ca un factor de creștere autocrin. Secreția este produsă prin stimulare vagală.

Acțiunile sale sunt: stimularea secreției de gastrină, PP, CCK, motilină, neurotensină, enteroglucagon, glucagon pancreatic, insulină, SS (este cel mai puternic stimulator al secreției de gastrină cunoscut până în prezent); stimularea secreției gastrice acide, secreției pancreatice ecbolice; inhibarea secreției VIP; creșterea motilității gastrice și a veziculei biliare; inducerea sațietății dacă este administrat central sau periferic (mecanism independent de vag). Administrarea centrală inhibă secreția acidă, induce hipoglicemie și influențează termoreglarea normală. În sistemul nervos central eliberează STH și prolactina (3, 4, 5).

Factorul de creștere epidermal: urogastronul

Este un peptid cu 53 de aminoacizi, produs de celulele endocrine din glandele submandibulare, parotide, tiroidă, pancreas, duoden, jejun și rinichi. S-au evidențiat și o serie de substanțe EGF-like, peptide cu același număr de aminoacizi: *sialogastrona,* secretată de celulele endocrine din glandele submaxilare și Brunner și β-*urogastronul (BUG)*, secretat de către celulele endocrine din glandele submandibulare, duodenale, jejunale, pancreas, tiroidă și rinichi. Peptidele tip EGF au fost descrise și în ser, dar și în alte fluide ca salivă, suc gastric, suc intestinal, suc pancreatic, urină, lapte.

Acțiunile biologice principale ale EFG/BUG sunt: stimularea creșterii și proliferării în numeroase celule epiteliale și neepiteliale din țesuturile normale (tub digestiv, mai ales la nivelul mucoasei) și malignizate (cancer mamar) și inhibiția secreției gastrice acide, stimulată de către pentagastrină și histamină (3,4,5).

Pancreastatinul

Este un peptid cu 52 de aminoacizi la om și cu mai puțini la alte specii (porcine și bovine), prezent în sistemul nervos central (în concentrații mari în cortex, hipotalamus, hipocamp, coarne medulare posterioare), hipofiză anterioară (în celulele secretoare de TTH și GTH), medulosuprarenală (celulele enterocromafine), pancreas (celule insulare) și terminațiile nervoase digestive.

Principalele acțiuni descrise la om sunt: inhibiția secreției exocrine pancreatice, stimulată de CCK și a secreției endocrine de insulină, stimulată de glucoză (3,4,5).

Bombesina

A fost evidențiată prin tehnici imunologice în tractul gastrointestinal, în sistemul nervos central și periferic.

Peptidul eliberator de gastrină ar putea reprezenta analogul bombesinei la mamifere. În acest sens pledează omologia unor secvențe aminoacide extinse și acțiunile farmacologice similare ale GRP și bombesinei.

Bombesina stimulează eliberarea gastrinei, secreția acidă gastrică, contracția veziculei biliare și motilitatea intestinală; stimulează eliberarea PP și inhibă eliberarea de VIP. În sistemul nervos central eliberează STH și prolactină (3, 4, 5).

Galanina

Este un petid cu 29 de aminoacizi, al cărui nume derivă de la aminoacizii terminali N și C-glicina și alanina. Prezintă asemănări structurale cu *physalaemina* și substanța P.

Galanina se găsește în sistemul nervos central (hipotalamus) și periferic (nervi intestinali și pancreatici, la nivelul plexurilor mienterice). A fost colocalizată cu VIP-ul și NPY în nervii enterici intrinseci.

Peptidul stimulează contracțiile intestinale, acționând pe musculatura netedă (inhibă producerea acetilcolinei în plexurile mienterice); contractă sfincterul esofagian inferior; inhibă secreția gastrică acidă stimulată de bombesină; diminuează secreția de amilază pancreatică; stimulează foamea; inhibă secreția de insulină și SS și stimulează secreția de glucagon (3,4,5).

Peptidele opioide

Familia peptidelor opioide identificate în tractul gastrointestinal cuprinde peptidele derivate din 3 precursori de proopiomelanocortină – ACTH-ul, MSH-ul α, lipoproteina β (β-LPH) și endorfinele α și β; din proenkefalina A – metenkefalina și leuenkefalina și din proenkefalina B – dinorfina (1-17) în duoden (3,4,5).

Endorfinele au fost colocalizate cu ACTH-ul, MSH-ul α și CRF-ul în terminațiile nervoase din plexurile mienterice și submucoase. Enkefalinele sunt prezente, de asemenea, în terminațiile nervoase intrinseci enterice și în concentrații crescute în plexul mienteric. Cantitatea de dinorfină din tractul digestiv crește considerabil în cursul peristaltismului.

Peptidele opioide acționează în general ca neuromodulatori în sistemul nervos central.

Endorfinele constituie mediatorii chimici ai circuitelor neuronale care modulează senzațiile dureroase (sistemul analgezic intrinsec).

La nivelul tubului digestiv au efecte diferite asupra motilității, în general miorelaxante, inhibitorii; diminuează tranzitul intestinal, determinând constipație, în asociere cu creșterea secreției de fluid și absorbția de electroliți. Efectele asupra motilității se datorează acțiunii asupra numeroși receptori de tip μ, δ, κ, ε și σ descriși la acest nivel. Inhibă contracția sfincterului Oddi; relaxează tonusul veziculei biliare; inhibă fluxul sangvin din mucoasa digestivă; inhibă secrețiile; participă la secreția insulinei și la reglarea glicemiei, reducând secreția pancreatică stimulată exogen sau endogen; au efecte variabile asupra secreției altor peptide G1.

Guanilina

Este un peptid cu 15 aminoacizi, secretat mai ales de celulele mucoasei intestinale (la om de celulele Paneth și cele endocrine din criptele Lieberkühn) (4,13).

Este asemănătoare structural cu enterotoxina *E. coli*. I se atribuie o acțiune paracrină la nivelul celulelor mucoase din intestinul subțire, până la rect. Se pare că acționează prin intermediul GMPc, fiind implicată în creșterea secreției de Cl^- în lumenul intestinal, în fibroza chistică.

Alte peptide, prezente în tractul gastrointestinal, dar și în alte structuri, evidențiate la animale și om, ale căror acțiuni au fost încă puțin studiate sunt: *peptidul înrudit cu gena calcitoninei (calcitonin gene related peptide – CGRP)*, care stimulează producerea de SS; *chimodenina,* care stimulează secreția de chimotripsinogen pancreatic;

enterooxintina, care stimulează celulele oxintice gastrice și motilitatea veziculei biliare; *bulbogastrona,* care inhibă secreția gastrică acidă; *enterogastronul,* care ar produce reducerea evacuării gastrice; *vilikinina,* care crește motilitatea vilozităților intestinale; *chalonul antral,* care scade secreția gastrică acidă, precum și alte peptide nou identificate: *peptidul de monitorizare (monitor peptide), criptinele* și *trefoil peptidele (TFP).* Acestea din urmă au activitate motogenică și de protecție a mucoasei, fiind de 3 tipuri: TFP-1 în stomac, TFP-2 în stomac și duoden, TFP-3 în intestin (4,14).

Serotonina este prezentă în celulele enterocromafine și în terminațiile nervoase enterice. Acționează atât ca hormon local, cât și ca neuromodulator (4,5).

Acțiunea integrată asupra secrețiilor și motilității gastrointestinale, exercitată de hormonii gastrointestinali, este prezentată în tabelele III și IV.

Implicații clinice

În tumorile maligne endocrine ale tractului digestiv, aparținând sistemului APUD – apudoame (exemplu SSom, VIPom, NTom, GRFom, gastrinom etc.) –, s-au evidențiat pe lângă hormonii gastrointestinali secretați în cantități crescute și alți hormoni, ca: TRH, SRH, ACTH, MSH,

Tabelul III

Acțiunea integrată a hormonilor gastrointestinali în reglarea secrețiilor digestive

Procesul	Stimulare – substanțe secretagoge	Inhibiție – substanțe antisecretagoge
Secreția gastrică – secreția de HCl	gastrina GRP CCK-PZ (pt. secreție bazală) enterooxintina met-Enk substanța P motilina bombesina	SS secretina CCK-PZ (pt. secreție stimulată de gastrină) glucagonul, enteroglucagonul GIP VIP neurotensina PYY enterogastronul EGF/urogastronul CGRP CRF galanina glicentina guanilina
– secreția de pepsină	gastrina secretina motilina	SS
Secreția pancreatică exocrină – secreția hidrelatică	secretina CCK-PZ neurotensina motilina VIP PHI	glucagonul SS PYY PP Enk CGRP
– secreția ecbolică	CCK-PZ gastrina bombesina chimodenina substanța P motilina	glucagonul galanina
Secreția biliară	secretina CCK-PZ gastrina	SS substanța P VIP
Secreția intestinală	secretina gastrina ceruleina VIP CCK-PZ substanța P	GIP enteroglucagonul SS End, Enk

Acțiunea integrată a hormonilor gastrointestinali în reglarea motilității digestive

Nivelul	Efect miocontracturant	Efect miorelaxant
Sfincterul esofagian inferior	gastrina CCK-PZ motilina PP galanina substanța P	secretina glucagonul VIP PHI GIP CGRP neurotensina
Stomacul	motilina PP gastrina substanța P met-, leu-Enk	CCK-PZ secretina SS VIP PHI GIP glicentina NPY glucagonul, enteroglucagonul, *peptide glucagon-like* enterogastronul neurotensina PYY
Intestinul subțire	motilina PP gastrina substanța P galanina GRP vilikinina CCK-PZ VIP met-, leu-Enk	Secretina glucagonul, enteroglucagonul, *peptide glucagon-like* SS PYY neurotensina glicentina enterogastronul
Colecistul	CCK-PZ enterooxintina ceruleina motilina gastrina	PP PYY SS neurotensina glucagonul
Colecistul	substanța P	VIP Enk
Sfincterul Oddi	motilina substanța P	CCK-PZ ceruleina secretina glucagonul VIP
Intestinul gros	gastrina CCK-PZ motilina ? End ? VIP	secretina enteroglucagonul ? GIP PYY

CA, histamină, serotonină (și metabolitul acesteia – 5HIAA), insulină, PGE_2.

Datorită acțiunii integrate și efectelor multiple, peptidele gastrointestinale și analogii lor sintetici i-au găsit o serie de utilizări clinice:

- ca adjuvanți în explorările radiologice, endoscopice și ultrasonice (de exemplu glucagonul, ceruleina);
- în teste diagnostice (de exemplu secretina, gastrina, VIP, CCK, ceruleina);
- în terapie (de exemplu SS, glucagonul, secretina, VIP, GIP, PP, CCK, EGF) (1,15).

Bibliografie

1. Walsh JH. Gastrointestinal hormones: *Past, Present and Future.* Gastroenterology 1993; 104; 654-657.

2. Brand SJ, Smidt WE. Gastrointestinal hormones. In Yamada T, Alpers DH, Owayang C, Powell DW, Silverstein FE (eds). *Textbook of gastroenterology,* 2nd ed. Lippincott Co., Philadelphia 1995; 25-71.

3. Haulică I, Neamțu C. Hormonii gastrointestinali. In Haulică (sub red.) *Fiziologie umană* Ed. a III-a, Ed. Medicală, București 1996; 14: 841-842; 856-871.

4. Ganong W. Regulation of Gastrointestinal Function. In Ganong W.F. (ed). *Review of medical physiology.* 19th ed., Appleton & Lange, 1999; 26: 461-467.

5. Tache S. Hormonii gastrointestinali. In Tache S, Artino MG. *Fiziologia aparatului digestiv.* Ed. Medicală Universitară Iuliu Haţieganu Cluj-Napoca 1998; 3: 29-38.

6. Lingappa VR. Gastrointestinal Disease. In Mc Phee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. *Pathophysiology of Disease: an Introduction to Clinical Medicine,* 2nd ed. Appleton & Lange 1997; 9: 215-229.

7. Camilleri M, Ford MJ. Upper gastrointestinal tract. Integrative neurohormonal control of gut function. In Stearman DJC, Finlayson NDC, Camilleri M (eds). *Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver.* 3rd ed., Churchill Livingstone U.K. 1997; 2, 6: 153-165.

8. McCellum RW. Pathophysiology of gastrointestinal motility disorders. In Friedman G, Jacobson ED, McCellum RW (eds). *Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics.* Lippincott-Raven Publ. 1997; 8: 79-89.

9. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. Physiol. Rev. 1995; 75-155; 161-165.

10. Matzinger D, Degen L, Drewe J, Meuli J, et al. The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans. Gut 2000; 46. 5: 689-695.

11. Thompson DG. GLP-1 and the gut. Gut 2000; 46. 5: 591.

12. Schirra J, Houck P, Wank U, Arnold R. Gke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans. Gut 2000; 46, 5: 622-631.

13. Forte LR, Hamra FK. Guanylin and uroguanylin: Intestinal peptide hormones that regulate epitelial transport. News Physiol. Sci. 1996; 11:17-23.

14. Thim L. Trefoil peptides: from structure to function. Cell Mol. Life Sci. 1997; 53: 888-903.

15. Tache S. Utilizarea clinică a hormonilor gastrointestinali. Sibiul Medical 1997; VIII, 1: 11-14.

SISTEMUL NERVOS ENTERIC

Dan Lucian Dumitraşcu

Organizare anatomică

Sistemul nervos enteric (SNE) reprezintă inervaţia intrinsecă a tubului digestiv. Alături de sistemul nervos vegetativ extrinsec (simpatic şi parasimpatic), SNE participă la reglarea funcţiilor aparatului gastrointestinal. Se poate considera că SNE reprezintă, alături de sistemul nervos simpatic şi parasimpatic, al treilea segment al sistemului nervos vegetativ. De aceea, a mai fost denumit şi sistem nervos nonadrenergic-noncolinergic (NA NC). Importanţa şi complexitatea structurii şi activităţii SNE justifică apelativul de *creier abdominal* care i s-a acordat (1).

SNE este alcătuit din două plexuri: plexul mienteric (Auerbach) şi plexul submucos (Meissner). Plexul Auerbach este plexul major al SNE. Este o reţea bidimensională de neuroni, ganglioni şi fibre nervoase situate între stratul longitudinal şi cel circular al musculaturii tubului digestiv şi asigură inervaţia stratului muscular. Plexul Meissner se găseşte între stratul muscular şi mucoasă. Este mai bine reprezentat în intestin, puţin reprezentat în stomac şi absent în esofag. Între plexul Meissner şi plexul Auerbach se mai găseşte la nivelul submucoasei încă un plex mai mic, numit plexul lui Schebadarch. Plexul submucos asigură inervaţia criptelor şi a vililor intestinali. Plexurile mienteric şi submucos sunt interconectate printr-o reţea de axoni, ce asigură integrarea funcţională a diverselor componente ale peretelui tubului digestiv. SNE primeşte aferenţe direct de la organele digestive şi produce răspuns adecvat fie independent, fie prin intermediul sistemului nervos vegetativ. Activitatea SNE poate fi modulată prin intermediul sistemului nervos vegetativ de către sistemul nervos central. Nervii SNE reprezintă relee între sistemul simpatic şi parasimpatic, fibrele musculare netede, glande şi alte celule intramurale (fig. 1).

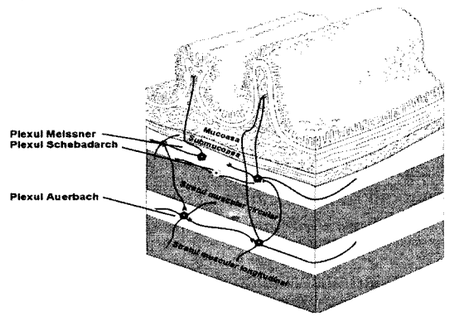


Fig. 1. Dispoziţia sistemului nervos enteric în peretele tubului digestiv.

Reţeaua alcătuită din ganglioni şi fascicule interganglionare formează *plexul primar*. Spaţiile plexului primar sunt umplute de ramuri mici ale fasciculelor interganglionare lipsite de ganglioni, care reprezintă *plexul secundar*. În sfârşit, la nivelul plexului mienteric se află şi un *plex terţiar,* care umple spaţiile plexului secundar şi este alcătuit din fascicule şi mai mici sau din axoni izolaţi. Plexul terţiar este în relaţie cu celulele interstiţiale ale lui Cajal. Acestea seamănă cu fibroblastele şi sunt intercalate între fibra nervoasă şi cea musculară. Celulele interstiţiale Cajal

generează stimulul electric de bază al fibrelor musculare (2). Plexul submucos este numai un plex primar. Plexul muscular conține atât plex primar, cât și plex secundar și terțiar. Acesta este absent sau foarte puțin reprezentat în esofag, fundusul gastric și rect, dar bine reprezentat în antru, intestinul subțire și intestinul gros.

Ganglionii din componența SNE diferă de cei ai sistemului nervos vegetativ. Spre deosebire de ganglionii vegetativi, care au doar rol de releu în transmisia impulsului nervos, ganglionii SNE au și capacitatea de a prelucra semnalele primite de la etajele supraiacente și de la periferie și de a le integra, într-un mod similar celui al măduvei spinării și encefalului.

Asemănările dintre SNE și SNC, precum și deosebirile față de sistemul nervos vegetativ, decurg din proprietățile prezentate în tabelul I (3).

Neuronii SNE sunt de 3 tipuri: motori, cu acțiune excitatorie și inhibitorie, senzoriali și interneuroni.

Fiziologie

Transmiterea informației la nivelul plexurilor SNE se realizează prin axoni și dendrite. Sinapsele enterice sunt de trei feluri: axo-axonice, axo-dendritice și axo-somatice (4). Transmiterea sinaptică poate fi, de asemenea, de mai multe feluri: postsinaptică rapidă, excitatorie, produsă de receptori nicotinici; postsinaptică lentă, legată de cAMP ca al doilea mesager; postsinaptică inhibitorie lentă, care implică noradrenalina, opioizii, galanina; presinaptică inhibitorie, care are ca neurotransmițător serotonina, acetilcolina ș.a. (tabelul II) (4).

Există, de asemenea, canale transmembranare sau porți care se deschid la anumiți stimuli, permițând propagarea informației prin plexul mienteric la nivelul unor sinapse axo-somatice.

Având în vedere multitudinea de neurotransmițători cu efecte variate, se deduce că SNE intervine în reglarea funcției motorii (a complexelor motorii migratorii din faza de repaus alimentar și a aspectului motor postprandial), secretorii și senzoriale ale organelor digestive.

Caracteristica funcțională a SNE o reprezintă circuitele integrate, care sunt alcătuite din interneuroni. Aceștia prelucrează informația senzorială și comandă răspunsul la organul efector: mușchi sau glandă. Au caracteristici histologice distincte: morfologie, lungimea axonilor, direcția

Tabelul I

Proprietățile sistemului nervos enteric

Funcții integrative complexe, care controlează sistemele efectoare
Neuroni senzoriali, care transmit informația spre circuite nervoase, pentru a fi prelucrată
Interneuroni, conectați prin sinapse cu circuite de prelucrare a informației în SNE și SNC, fără conexiune cu ganglionii vegetativi
Neuroni motori, care primesc informația de la interneuroni și o transmit sistemului efector
Elemente gliale, celule de susținere asemănătoare astrogliei din SNC, dar diferite de celulele Schwann din ganglionii vegetativi
Neuropili sinaptici, rețele de fibre nervoase amielinice, localizate în ganglioni separat de neuroni; neuropilii formează microcircuite integrate unde sunt prelucrate informațiile
Mecanisme sinaptice multiple
Neurotransmițători multipli, aceiași ca cei din creier
Absența țesutului conjunctiv, care se întâlnește în ganglionii vegetativi, dar nu în SNC
Spații extracelulare reduse, spre deosebire de ganglionii vegetativi
Izolarea de vasele sangvine, ceea ce formează o barieră asemănătoare barierei hemato-encefalice

Tabelul II

Principalii neurotransmițători ai SNE și efectele lor

Potențiale postsinaptice inhibitorii, rapide și lente	**Potențiale postsinaptice excitatorii rapide**	**Potențiale postsinaptice excitatorii lente**	**Potențiale postsinaptice inhibitorii lente**
Serotonina	Acetilcolina	Histamina	Nonadrenalina
Histamina		Serotonina	Peptide opoide
Acetilcolina		Substanța P	Nucleotizi purinici
Noradrenalina		VIP	Garaninici
		Bombesina	
		Calcitonin-G related peptid	
		Acetilcolina	

proiecțiilor, coduri ale neurotransmițătorilor, comportament sinaptic etc., ceea ce permite identificarea lor (3). Neuronii acestor interneuroni formează conexiuni sinaptice multiple prin axoni și dendrite în neuropilul sinaptic. Modul de funcționare al acestuia nu este încă deplin accesibil studiilor de electrofiziologie.

Studii mai noi au demonstrat că neuronii motori excitatori și inhibitori ai SNE au neurotransmițători diferiți. Neuronii motori excitatori au ca transmițători acetilcolina și substanța P, pentru răspunsul motor, și acetilcolina și VIP pentru răspunsul secretor. Receptorii pentru acetilcolină la nivelul joncțiunii neuroefectoare sunt muscarinici, iar cei pentru substanța P la joncțiunea neuroefectoare sunt de tip NK-1. Neuronii motori inhibitori utilizează ca neurotransmițător pentru comanda de relaxare musculară, ATP-ul, VIP, oxidul nitric și PACAP *(pituitary adenylate cyclase activating peptide)*. Semnificația funcției neuronilor motori inhibitori decurge din faptul că țesutul muscular al tubului digestiv are capacitatea de a se autoexcita. Dacă nu ar exista circuite inhibitorii, la fiecare potențial de acțiune al undelor lente ar apărea contracții sfincteriene, iar undele de contracție s-ar propaga nestingherit pe toată lungimea tubului digestiv.

La nivelul SNE se închid reflexe enterice între neuronii senzoriali și cei motori. Interfața asigurată de interneuroni face deosebirea față de arcurile reflexe somatice sau vegetative.

Tot la nivelul SNE există generatori de pattern-uri motorii (3). Acestea elaborează ritmuri repetitive ale sistemelor efectoare. Tipurile de activitate motorie ritmică sunt automate și nu sunt produse ca urmare a stimulării receptorilor senzoriali. Se consideră că celulele interstițiale Cajal declanșează pattern-uri motorii.

Relația dintre SNE și sistemul imun

La nivelul SNE se realizează conexiunea dintre sistemul nervos și cel imun.

În pereții tubului digestiv se găsesc celule imune care mediază procese inflamatorii și care își modifică numărul și starea de activitate, în funcție de natura conținutului intraluminal. Ele au rol de apărare, mai ales față de flora bogată din colon și de diversii antigeni. Acest sistem imun enteric este în legătură cu SNE. Această conexiune modulează răspunsul funcțional al tubului digestiv în condiții fiziologice și patologice (13). Comunicarea dintre cele două sisteme este de tip paracrin și presupune existența unor funcții senzoriale specifice unor anumiți antigeni, la nivelul celulelor imunocompetente, precum și capacitatea SNE de prelucrare a semnalelor.

Celulele imune detectează antigenul și îl transmit celulelor nervoase din plexurile SNE. Acestea prelucrează semnalul și apelează din „biblioteca de programe" unul de răspuns, de exemplu hipersecreție și hipermotilitate, având ca scop îndepărtarea antigenului. Corolarul clinic al acestor modificări fiziopatologice este reprezentat de diaree, borborisme, durere.

Sistemul imun enteric poate fi sensibilizat de către diverși antigeni alimentari sau infecțioși. Expuneri ulterioare la același antigen antrenează răspunsuri similare, predictive, din partea sistemului efector, comandate tot de SNE. Răspunsul constă tot în hipersecreția și creșterea motilității, pentru a îndepărta antigenul, fiind echivalentul vomei din porțiunea superioară a tubului digestiv. Acest tip de răspuns se numește propulsie puternică și este rezultatul unuia dintre „programele" neurale conținute în „biblioteca" SNE. Un astfel de program presupune interacțiunea plexului mienteric și submucos, pentru a se obține un răspuns complex secretor și motor.

Celulele imunocompetente ale sistemului imun enteric (mastocit, limfocit, polimorfonucleare) sunt sursa neurotransmițătorului paracrin care antrenează SNE. Cel mai bine este cunoscută interacțiunea mastocitelor cu SNE, prin modelul experimental al infecției cu *Trichinella spiralis*.

Ele pot fi reproduse și prin administrarea de histamină, care stimulează degradarea mastocitelor.

În plus, se presupune că mastocitele constituie un releu de transmitere a influxului nervos dinspre centrii nervoși superiori spre SNE. Într-adevăr, mastocitele enterice cuprind proiecții ale SNC. Așa se explică de ce stimulii senzoriali sau stresul pot conduce la degranularea mastocitelor enterice (14). De asemenea, TRH administrat experimental intraventricular determină stimularea neuronilor pontini și, în continuare, degranularea mastocitelor enterice, iar mediatorii eliberați din mastocite sensibilizează nociceptorii din pereții intestinului gros și scăderea pragului de sensibilitate dureroasă.

Răspunsul motor și cel secretor al tubului digestiv, atât la agenți intraluminali, cât și la stimuli psihici, precum stresul, sunt asemănătoare. Explicația poate fi dată de existența verigii reprezentate de mastocite în conexiunea dintre SNE și SNC.

Starea funcțională din fiecare moment a tubului digestiv este coordonată de circuitele integrative ale SNE. În plexurile SNE vin semnale aduse de la receptorii senzoriali din periferie, de la SNC și de la sistemul imun enteric. Mastocitele memorează antigenii la care apare sensibilizare și transmit informația SNE, care răspunde prin creșterea secreției și a propulsiei datorită propriilor programe de răspunsuri. În mod asemănător, stimulii centrali, senzoriali sau psihici, transmiși

pe căi descendente, ajung tot la mastocit, care prezintă mai departe informația neuronilor din SNE. Aceștia răspund conform pattern-urilor generate de programele de răspunsuri.

Fiziopatologie

Alterarea funcției SNE poate determina apariția unor tulburări motorii. Astfel, degenerarea SNE, și anume afectarea neuronilor motori inhibitori, este implicată în așa-numitele boli motorii dezinhibitoare (3). Ea cuprinde pseudoobstrucția intestinală de tip neuropat și acalaziile sfincteriene. În aceste situații, lipsa mecanismelor inhibitorii determină lipsa de relaxare a musculaturii netede. Țesutul muscular este excitat în permanență de sincițiul autoexcitabil și se contractă, generând obstruarea lumenului tubului digestiv. Totodată, contracțiile musculare se propagă anarhic, fără a mai fi limitate. Acest tip de răspuns motor este comparabil cu fibrilația cardiacă.

Condițiile patologice în care alterarea neuronilor inhibitori ai SNE determină hipercontractilitate sunt: pseudoobstrucția idiopatică, boala Chagas, sindroamele paraneoplazice (mai ales în cancerul pulmonar), boala Hirschsprung, acalazia esofagiană, acalazia oddiană.

Plexul mienteric este distrus în sindromul paraneoplazic printr-un mecanism imun amorsat de o reacție încrucișată între celulele mici ale carcinomului pulmonar și neuronii SNE. În boala Chagas există o reacție încrucișată între *Trypanosoma cruzii* și neuronii din SNE.

Nu trebuie uitat că în formele de debut ale bolii, când manometric nu se evidențiază aspectele caracteristice ale patologiei dezinhibitorii motorii, simptomele pot fi puse pe seama unor tulburări funcționale.

Rolul SNE în patogeneza tulburărilor funcționale digestive

S-au acumulat în ultimii ani tot mai multe dovezi privitoare la rolul motilității și al percepției viscerale în patogeneza simptomelor funcționale digestive (5-7). SNE intervine în preluarea informației și în transmiterea acesteia spre centri nervoși superiori. Dintre substanțele care mediază transmiterea sensibilității la nivelul terminațiilor nervoase, menționăm serotinina, bradikinina, tahikinina, CGRP, neurotrofina. Antagoniști ai acestei transmiteri sunt somatostatina, opioizii, colecistokinina, occitocina. Adenozinele mediază transmiterea impulsului spre sistemul nervos central (8). Interacțiunea dintre SNC și SNE este schematizată în fig. 2. O dovadă a autonomiei SNE față de SNC este faptul că în plexurile mienteric și submucos se găsesc 5 milioane de neuroni, pe când doar 5000 de eferențe vagale (1:1000) se îndreaptă spre SNE de la etajele superioare ale sistemului nervos (9).

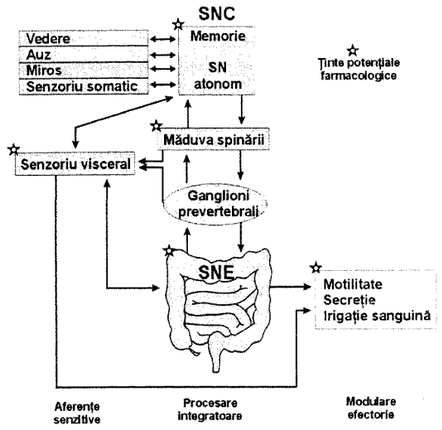


Fig. 2. Interrelația dintre sistemul nervos enteric și sistemul nervos central.

În condiții normale, nu există o percepție viscerală, deoarece stimulii fiziologici induc reflexe reglatoare. Percepția viscerală digestivă poate fi testată experimental prin distensie endoluminală. Procedeul standard este cel produs cu ajutorul barostatului. Raportul dintre volum și presiune corespunde tonusului peretelui segmentului investigat al tubului digestiv (10). La pacienții cu tulburări funcționale digestive se constată un prag de percepție viscerală scăzut: la distensie rectală în intestinul iritabil, la distensie gastrică sau duodenală în dispepsia funcțională (7).

Cum s-a arătat mai sus, activarea receptorilor opioizi intervine în inhibarea transmiterii durerii de la nivel visceral spre nivel nervos central.

Receptorii opioizi se clasifică în receptori μ, δ și k. Receptorii k se subîmpart în receptori 1a, 1b, 2 și 3. Toți acești receptori sunt legați de o proteină G și au ca mesager secundar adenilciclaza, calciu și potasiu (11). Agoniștii receptorilor k au mecanism antinociceptiv prin acțiune periferică, mai activ în inflamație decât în lipsa inflamației. Efectul se datorează receptorilor opoizi de la nivelul terminațiilor nervoase. Agoniștii receptorilor μ și δ influențează mai ales motilitatea, nu percepția viscerală.

Agoniștii enkefalinergici alcătuiesc o clasă farmacologică a cărei acțiune se exercită asupra SNE. Dintre ei, fedotozina nu a pătruns încă în practică, deși și-a demonstrat efectul asupra simptomelor din intestinul iritabil. Un compus asemănător este trimebutina, care este mult folosită în practică.

Tabelul III

Efectele farmacologice ale trimebutinei la nivelul SNE

Agonist al receptorilor opioizi μ, δ, κ
Eliberează motilină
Modulează eliberarea de VIP, gastrină, glucagon
Inhibă canalele de calciu
Inhibă canalele de potasiu

Tabelul IV

Efecte clinice ale trimebutinei

Accelerarea evacuării gastrice și combaterea gastroparezei
Tratamentul simptomelor ulcerului gastric
Inducerea fazei 3 a CMM și activarea motilității intestinului subțire și gros
Scăderea reflexelor induse prin distensie endoluminală
Scurtarea tranzitului colic în constipația prin deficit de transport
Ameliorarea defecării induse de stres
Reducerea durerii produse de distensia intrarectală în condiții de stres
Ameliorarea irigografiei în dublu contrast prin producerea unei hipotonii
Modularea tonusului sfincterului Oddi

Trimebutina este un preparat care acționează ca un agonist pe receptorii opioizi localizați în terminațiile nervoase ale SNE. Denumirea chimică a preparatului este: 3,4,5-acid trimetoxibenzoic-2-(dimetil-amino)-2-fenilbutil ester. Principalul său metabolit este N-desmetiltrimebutina și interacționează cu receptorii opioizi.

Trimebutina are numeroase efecte prin care modulează funcția tubului digestiv (12) (tabelul III).

În consecință, apar numeroase efecte clinice utile obținute prin administrarea acestui produs (1) (tabelul IV).

Dozele uzuale de trimebutină sunt de 300-600 mg pe zi, pe cale orală sau sub formă de supozitoare și unguent în patologia proctologică.

Bibliografie

1. Dumitrașcu DL, Stavariu T. Sistemul nervos enteric și receptorii opioizi în tulburările funcționale digestive: implicații patogenetice și modulare farmacologică. Infomedica 1999; 5(63): 23-25.

2. Christensen J. The enteric nervous system. In: Kumar D, Gustavson S. *An illustrated guide to gastrointestinal motility.* London: John Wiley and Sons Ltd 1988; 9-32.

3. Kellow JE, Delvaux MM, Azpiroz F et al. Fundamentals of neurogastroenterology. In: Drossman DA eds. Rome II: *The functional gastrointestinal disorders,* 2nd edition, McLean, VA: Degnon Associates 2000; 91-156.

4. Wood JD. Order and disorder in the little brain of the gut, part IV. Motility 1989; 6, 11-13.

5. Drossman DA The functional gastrointestinal disorders, Little, Brown and Company, Boston, 1994.

6. Dumitrașcu DL. Sindroamele dispeptice funcționale. În Grigorescu M, Pascu O: *Tratat de gastroenterologie clinică,* vol. I, București: Ed. Tehnică 1996; 7-16.

7. Crowell MD. Visceral sensation and perception in functional bowel disorders, in M.C Champion, W. Orr: *Evolving concepts in gastrointestinal motility,* Oxford: Blackwell 1996; 251-269.

8. Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity from basic to clinical investigation. Gastroenterology 1997; 112, 1714-1743.

9. Wingate DL. The CNS-ENS link. Motility 1988; 2,7-10.

10. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. Gastroenterology 1987; 92, 934-943.

11. Junien JL. Role of peripheral kappa receptors in the modulation of pain, in Galmiche JP, Fraitag B: *Sensitive gastrointestinal disorders.* John Libbey Eurotext Paris 1995; 22-30.

12. Delvaux M, Wingate D: Trimebutine: mechanisms of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res 1997; 25, 225-236.

13. Perdue MH, Marshall J, Masson S. Ion transport abnormalities in inflamed rat jejunum: involvement of mast cells and nerves. Gastroenterology 1990; 98: 961-967.

14. Santos J, Saperas E, Nogueirras C și colab. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. Gastroenterology 1998; 114: 640-648.

AXA CREIER-INTESTIN

Dan Lucian Dumitrașcu

Suportul morfologic

Funcțiile aparatului digestiv sunt coordonate de sistemul nervos. Acesta este localizat la mai multe nivele, aflate într-o interconexiune complexă. Pe lângă sistemul nervos enteric (SNE), aflat în peretele tubului digestiv, în reglarea motilității, percepției și secreției tubului digestiv intervin și alte niveluri ale sistemului nervos: ganglionii paravertebrali, măduva spinării, trunchiul cerebral, creierul. Fiecare dintre aceste segmente nervoase de control al tubului digestiv reprezintă câte un nivel distinct, așezat pe o scară ierarhică (fig. 1).

Nivelul de bază este reprezentat de SNE, având legăturile cele mai intime cu organul efector (fibra musculară netedă). El reprezintă o parte constitutivă a sistemului nervos vegetativ, cu care se găsește în interrelație.

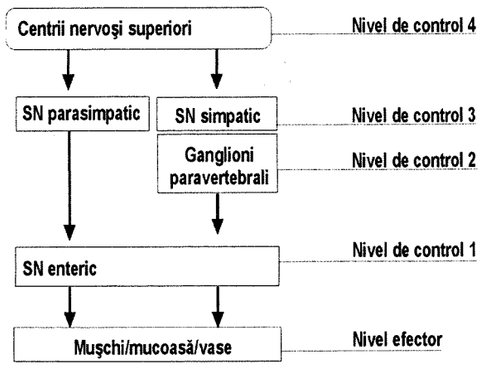


Fig. 1. Segmentele sistemului nervos care coordonează activitatea tubului digestiv.

Un nivel superior este reprezentat de ganglionii paravertebrali. Aceștia aparțin sistemului nervos simpatic și primesc influxuri de la periferie și de la măduva spinării, care influențează anumite reflexe periferice.

Al treilea nivel este reprezentat de sistemul nervos vegetativ (simpatic și parasimpatic) localizat la nivelul sistemului nervos central. Parasimpaticul este localizat într-un etaj proximal, la nivelul trunchiului cerebral și altul distal, la nivel sacrat. Eferențele lor se proiectează prin nervii vag și pelvini și ajung la ganglioni situați în peretele tubului digestiv. Față de inervația parasimpatică a altor organe, aparatul digestiv prezintă particularități. Spre deosebire de releele ganglionare ale altor organe, care joacă un rol de „distribuitor", în tubul digestiv ganglionii parasimpatici au o funcție mult mai complexă, aceea de „microprocesor" (1). Aici există circuite integrative locale, care degrevează funcția SNC. Sistemul nervos simpatic este situat în segmentele toracic și lombar ale măduvei spinării. Eferențele lor realizează relee în ganglionii sinaptici prevertebrali din abdomen (plexurile celiac, mezenteric superior și mezenteric inferior). Spre deosebire de parasimpatic, ganglionii simpatici nu sunt amplasați așadar în structura organelor digestive.

Nivelul superior, al patrulea, este reprezentat de centrii nervoși din creier, care primesc semnale de la nivelul 3 și elaborează pe baza lor semnale descendente de răspuns. Acești centri se găsesc atât în trunchiul cerebral, cât și în diencefal, unde interferează cu centrii stărilor afective. Neuronii din cortex sunt și ei implicați în coordonarea funcției digestive, ceea ce permite să fim conștienți de anumite faze ale fiziologiei digestive.

Arhitectura etajată a acestor structuri nervoase permite să se vorbească despre o *axă creier-intestin (brain-gut axis)*. Aceasta este nu doar o entitate structurală, demonstrată de studiile recente de histologie, ci și funcțională, așa cum s-a demonstrat prin studiul potențialelor vizuale evocate și al tomografiei cu emisie de pozitroni (PET).

Unitatea funcțională a axului creier-intestin este îndeplinită prin funcționarea influxului nervos în sens centripet prin aferențe, în sens lateral prin conexiuni intrasegmentare și în sens centrifug prin eferențe.

Transportul semnalului dinspre periferie spre SNC și invers, dinspre SNC spre periferie, se realizează în primul rând prin sistemul nervos parasimpatic. Întrucât ganglionii intramurali, intrasinaptici, au funcția unor circuite integrate, se poate considera că aceștia funcționează ca un creier. Existența lor a și condus, de fapt, la noțiunea de „creier abdominal". Datorită lui, sistemele de control ale fibrelor musculare sunt amplasate în imediata vecinătate a organului efector și permit răspunsuri prompte și nuanțate. Totodată este preluată o parte din sarcina encefalului, care altfel ar fi necesitat un volum mult mai mare și un număr crescut de neuroni. În peretele muscular se găsesc „circuite integrate" și „biblioteci de programe", care permit răspunsuri motorii, vasculare sau secretorii fără a antrena SNC. Mesajele prin sistemul nervos parasimpatic nu determină deci răspunsuri individuale ale neuronilor motori, ci semnale de comandă pentru activarea unor blocuri extinse de circuite integrate din peretele intestinului. Astfel se explică și de ce un număr relativ redus de fibre eferente (vagul conține doar cca 10% fibre eferente) poate comanda activitatea unor arii întinse ale aparatului digestiv (1).

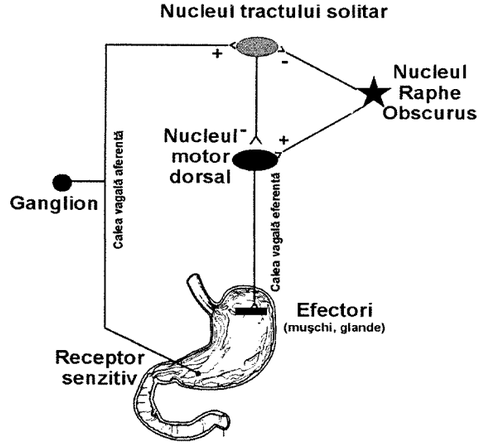


Fig. 2. Interrelația dintre sistemul nervos parasimpatic periferic și centrii nervoși superiori.

Interrelația dintre sistemul nervos parasimpatic periferic și centrii nervoși superiori apare în fig. 2.

Fiziologie

Raportul dintre periferie și centru în cadrul axei creier-intestin nu permite totuși decât un grad de autonomie, nu independență totală periferiei. Într-adevăr, dinspre creier pornesc eferențe vagale și simpatice, care fac joncțiune cu neuronii preganglionari din regiunea sacrată, respectiv toraco-lombară. Centrii cerebrali de la care își au originea aceste căi eferente sunt: aria frontală a cortexului cerebral, nucleii din *stria terminalis*, nucleul paraventricular al hipotalamusului și nucleul central al amigdalei. Ei sunt conectați cu centrii vagali din trunchiul cerebral. Aceste zone din creier sunt în interrelație cu centrii regiunii limbice. Aceștia recepționează și prelucrează impulsuri senzoriale externe și semnale de natură voluntară.

Aferențele vagale din porțiunea superioară a tractului digestiv ajung la nucleul tractului solitar. Ele mediază senzații fiziologice, precum greața, balonarea, inapetența. Nucleul tractului solitar acționează ca un veritabil releu către centrii superiori. Unii neuroni ai nucleului tractului solitar se proiectează în nucleul dorsal motor al vagului și în nucleul ambiguu. Răspunsul motor constă în acte fiziologice precum masticația și deglutiția. Alți neuroni ai nucleului tractului solitar au axoni mai lungi, care ajung în ariile corticale limbice și insulare (implicate în funcțiile neuroendocrine), spre hipotalamus, talamus și aria frontală corticală. Datorită acestor structuri influențează nucleul tractului solitar, acte voluntare și involuntare de răspuns.

Conexiunea dintre cortex și sistemul limbic explică importanta componentă afectiv-emoțională care acompaniază patologia digestivă, în special cea funcțională. Pe de altă parte, situațiile de solicitare intensă a SNC, așa cum survin în stările de stres, pot determina alterarea răspunsurilor fiziologice alimentare, declanșând diverse simptome digestive. Astfel de simptome digestive, ca și alte simptome sau semne nedigestive (insomnia, astenia, fibromialgia etc.) reflectă disfuncția circuitelor cerebrale responsabile de interacțiunea centrilor nervoși superiori cu organele efectuare, via căilor descendente de control. Faptul că simptomele digestive sunt mai frecvente la bolnavii psihic (apar și la indivizi sănătoși psihic) sugerează că boala psihică *per se* nu este singura

cauză, ci că simptomele se explică prin alterarea transmisiei semnalelor dintre centri nervoși de comandă ai tubului digestiv. Pentru existența acestei disfuncții pledează descrierea unor ameliorări simptomatice, sub psihoterapie sau sub antidepresive.

Disfuncțiile dintre centrii de comandă sunt politrope, putând apărea la oricare dintre nivelurile SNC.

Centrii vagali din creier sunt implicați mai ales în controlul funcției porțiunii superioare a tubului digestiv și a organelor biliopancreatice și mai puțin în funcția intestinului subțire, gros și anorectului. În porțiunea superioară a tubului digestiv sunt localizate organe care presupun reacții rapide la actul alimentar (masticație, deglutiție, transport, acomodare) și controlul lor se realizează prin reflexe vago-vagale. Arcul reflex începe la nivelul receptorilor senzoriali (mecanici, chimici, osmolari, vizuali etc.). Neuronii aferenți transmit informația către nucleii superiori, nucleul dorsal al vagului și nucleul tractului solitar. Acești doi nuclei sunt în conexiune. Ei alcătuiesc, împreună cu alți centri vagali, aria postrema și nucleul ambiguu, complexul vagal dorsal, care coordonează funcțiile aparatului digestiv proximal. Nucleii vagali transmit informații spre centrii nervoși superiori, dar totodată elaborează răspunsul pe care îl transmit prin fibre vagale eferente. Acestea fac sinapse în SNE, unde activează circuitele ce declanșează răspunsul neuronului motor. Neuronii motori pot fi excitatori sau inhibitori, care determină un control al organului efector. Pe de altă parte, neuronii complexului dorsal vagal transmit informația spre trunchiul cerebral și cortex. La rândul lor acești centri integrativi superiori descarcă impulsuri spre nucleii vagali, modulând astfel reflexele integrative vago-vagale.

Neurotransmițătorii intrasinaptici ai complexului vagal dorsal sunt numeroși. Acetilcolina este doar unul dintre ei. Alții sunt: neuropeptide (CRF, TRH CGRP, substanța P, bombesina, arginina, substratul din care se sintetizează oxidul nitric, NO-somatostatina, enkefaline, occitocina), amine, aminoacizi. Ei se întâlnesc și în SNE și în alte regiuni ale encefalului, menținându-și rolurile predominante, de exemplu: glutamatul este excitator, în timp ce acidul gama-aminobutiric (GABA) este inhibitor.

Fiziopatologie

Axa creier-intestin intervine nu doar în reglarea fiziologică a activității tubului digestiv, ci și în percepția simptomelor și modularea lor, deci în patogeneză. Simptomele își au originea în receptorii senzitivi din peretele tubului digestiv (2). Neuronii care culeg informații mecanoceptive sunt localizați în ganglionii enterici și ai rădăcinilor dorsale (3).

Simptomele din intestinul iritabil, unde se întâlnește o hipersensibilitate la distensie (percepută de mecanoceptorii de întindere) la diverse niveluri ale tubului digestiv (nu doar la intestin) (vezi cap. *Sindromul intestinului iritabil)* sunt explicate prin disfuncția mecanismelor de realizare a percepției tonusului muscular. Percepția alterată constă în: mecanoceptori hipersensibilizați care descarcă impulsuri exagerate, procesare inadecvată la nivelul creierului a unor semnale periferice adecvate sau o combinație a acestor două mecanisme.

În alte situații este vorba despre o scădere a percepției semnalului periferic, așa cum se întâmplă în diskezie.

Pentru modificări chimice intraluminale, există chemoceptori, ai căror neurotransmițători sunt colecistokinina (CCK) și serotonina. Concentrația intraluminală a nutrienților determină cantitatea de CCK eliberată de neuronul senzorial, care se transformă în impuls nervos aferent, proporțional cu cantitatea de CCK eliberată. Aferențele se divizează atât spre SNE, cât și spre SNC, asigurând controlul reacției fiziologice. Frecvența *spike*-urilor transmise către centrii nervoși superiori și intramurali determină puterea stimulului care este codificat simultan în SNC și SNE. Receptorii pentru CCK sunt de tip CCK-A.

Mecanismele senzoriale vagale mediate de CCK coordonează senzația de sațietate și aportul alimentar.

Alt mediator este serotonina. Există aferențe vagale care posedă la terminațiile lor receptori tip 5-HT_3. Serotonina mediază la nivelul acestor receptori senzația de greață și vărsătură.

Căile senzoriale viscerale converg cu aferențele nociceptive provenite din regiuni cutanate, transmise prin căi senzitive periferice la neuronii spinotalamici, la nivelul măduvei spinării. Astfel se explică iradierea durerii viscerale spre segmente cutanate. Totodată durerea viscerală poate fi transmisă spre cortex și prin tracturile spinoreticular, spinomezencefalic și spinosolitar, precum și prin coloanele dorsale. Cele trei tracturi alcătuiesc împreună așa-numita proiecție talamocorticală nespecifică, deoarece informația dirijată prin ele nu ajunge direct la cortex (ca în cazul proiecției talamocorticale specifice, unde, informația ajunge prin tractul spinotalamic la cortex, având relee doar în măduva spinării și în talamus). Într-adevăr, aceste căi zise nespecifice fac relee și în trunchiul cerebral, înainte de a ajunge la talamus și cortex. Impulsurile din arii viscerale și somatice sunt integrate în centrii sinaptici ai căilor spinotalamice. Din centrii integratori ai talamusului, informația senzorială este transmisă mai departe la centri superiori din cortexul insular și la sistemul limbic (ariile prelimbice, limbice și infralimbice).

Implicarea creierului în prelucrarea semnalelor viscerale a fost demonstrată în ultimii ani pe baza unor tehnici imagistice. Acestea sunt reprezentate în tabelul I.

Tabelul I

Tehnici imagistice pentru studiul proiecției cerebrale a tubului digestiv

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET)
Tomografie computerizată cu emisie de proton (SPECT)
Potențiale evocate (în special vizuale)
Magnetoencefalografie (MEG)
Rezonanță magnetică nucleară funcțională

Ele au permis detectarea unor prelucrări anormale a senzațiilor în tulburările funcționale digestive (5).

Astfel, în *durerea toracică de natură necardiacă (non-cardiac chest pain),* stimularea esofagului prin distensia unui balon provoacă activarea bilaterală de-a lungul gyrului postcentral, în cortexul insular și în operculul frontal și parietal de deasupra cortexului insular (6). Distensia mai accentuată, care provoacă durere, determină o activare mai intensă a aceleiași arii, precum și extinderea ariei de activare, spre gyrul cingulat anterior și cortexul insular anterior homolateral. Totodată este suprimată activitatea cortexului prefrontal. Aceste modificări demonstrează nu doar funcționarea axului creier-intestin, ci și specializarea ariilor de cortex, care intervin în preluarea și prelucrarea stimulilor viscerali.

În *intestinul iritabil* există modificări ale activării SNC, în comparație cu persoanele sănătoase. La stimularea prin distensia unui balon intrarectal, în intestinul iritabil nu se activează cortexul cingulat anterior, așa cum se petrece în cazul subiecților sănătoși (7). În schimb se constată o activare a lobului prefrontal stâng. Cortexul cingulat este un centru integrator al stărilor emoționale și al reprezentării durerii, deci pentru corelarea dintre durere și starea emoțională. El are conexiuni cu amigdala și cu nucleii vegetativi pontini. De asemenea, integrează funcția vegetativă și endocrină, iar porțiunea caudală are rol în rememorarea experiențelor afective. Centrii cogniției sunt localizați în porțiunea caudală a cortexului cingulat. Stimularea sigmoidiană în intestinul iritabil determină creșterea activității în talamus (8).

În *dispepsia funcțională* există o modulare centrală a simptomelor: durere, greață, vărsătură, balonare. Durerea este transmisă prin aferențe spre măduva spinării, iar de aici, prin tractul spinotalamic, spre cortex. Transmiterea durerii se efectuează printr-un mecanism de „poartă" incluzând căi stimulatoare și inhibitoare. Fibrele lent-conductoare de tip nociceptiv-C formează sinapse cu neuronii spinotalamici care se proiectează în creier prin fibre aferente. Există stimuli excitatori, care sunt transmiși prin aferențe largi mielinizante, și stimuli inhibitori transmiși prin fibre nemielinice. Aceste două tipuri de fibre acționează asupra neuronilor inhibitori ai transmiterii durerii. Greața și voma, ca simptome nedureroase, sunt produse de distensia segmentului superior al tubului digestiv, în special stomac și duoden, nu și de distensia unor segmente intestinale distale. Mediatorii aferențelor pentru aceste simptome sunt neurotransmițători paracrini: CCK și serotonina.

Senzația de *defecare imperioasă* și de *evacuare incompletă* pornește de la mecanoceptori aflați la nivelul intestinului gros și se bazează pe transmiterea spre encefal prin căile medulare (1). Transmiterea informației de la mecanoceptori se realizează prin nervii splanhnici lombari și nervii colonici către măduva lombară și prin nervii pelvieni către măduva sacrată. Aceste fibre sunt dublate de aferențele simpatice. Informația transmisă spre centrii nervoși este în general prelucrată fără a fi conștientizată. Persoanele normale au nevoie de conștientizarea senzațiilor pentru a efectua defecarea. Dacă defecarea trebuie amânată, senzația de defecare poate dispărea prin acomodare. Disfuncția mecanismelor de control ale defecării determină pierderea capacității de adaptare a defecării, deci defecare imperioasă. Senzația de defecare incompletă este produsă similar, prin sensibilizarea la stimuli a aferențelor, de așa natură încât un volum mic de mucus sau fecale din rect continuă să transmită spre centri superiori impulsuri care dau senzația de evacuare incompletă.

Conexiunea cu sistemul imun

Segmentul periferic al axei creier-intestin este în legătură intimă cu sistemul imun. Numeroase celule imune (leucocite, limfocite, macrofage, mastocite) eliberează semnale paracrine către SNE. Mastocitul este probabil și un mecanism de legătură între SNE și SNC. Mastocitele intestinale sunt inervate de proiecții ale SNC (9). Această interrelație este sprijinită și de observația că mastocitele se pot degranula în urma stimulării de către TRH a neuronilor din puntea cerebrală. Produșii rezultați din degranularea mastocitului sensibilizează nociceptorii din intestin. Astfel se explică alterarea pragului de percepție viscerală în patologia funcțională digestivă.

Relația tulburări psihice-tulburări funcționale digestive

Existența axei creier-intestin explică și relația dintre tulburările psihice și patologia digestivă, mai ales cea funcțională.

La bolnavii cu depresie s-au constatat, cu ajutorul tehnicilor imagistice (PET; SPECT), modificări ale metabolismului cerebral (irigare, metabolizarea glucozei) particulare. Acestea privesc arii ale creierului implicate în procese afective, atenție, memorie, limbaj și sunt localizate în porțiunea ventrală a cortexului prefrontal. Ele sunt în interacțiune cu amigdala, care mediază emoții negative și reprezentări ideatice. Se produce astfel integrarea senzațiilor în procesele integrative verticale prefrontale. Alte structuri corticale interesate sunt ariile prefrontale ventrolaterale, orbitale și subgenual, toate conectate cu sistemul limbic, inclusiv amigdala. Aceasta este, la rândul ei, conectată cu complexul dorsal ventral și este implicată în emoții. Asemenea modificări funcționale corticale ar putea fi descoperite și la o parte dintre pacienții cu tulburări funcționale gastrointestinale.

Factorii psihosociali implicați în patologia funcțională digestivă se validează prin axa creier-intestin. Aceasta explică interrelația biunivocă dintre starea psihicului și senzațiile periferice (ale tubului digestiv). Astfel, stimuli periferici nociceptivi pot afecta prin aferențe și interacțiunea cu centrii nervoși superiori, percepția centrală a durerii, dispoziția și comportamentul (10). Reciproc, stimuli externi (gust, miros, văz) sau intrinseci (emoții, gânduri) pot afecta prin intermediul centrilor nervoși superiori și al căilor descendente funcția tubului digestiv (motilitate, percepție, secreție).

Paradigma rolului atribuit axului creier-intestin în patogeneza tulburărilor funcționale digestive prevede că acestea se produc prin dereglarea comunicării în cadrul sistemului creier-intestin și al acestuia cu SNE, cu care este cuplat. Procesul este similar cu cel din metroragiile anovulatorii, care sunt considerate o dereglare a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, și nu a unei suferințe organice al unuia dintre aceste organe (11).

Din cauza intricării semnalelor somatice cu structurile SNC implicate în producerea trăirilor psihice, este dificil în prezent să se stabilească dacă stimulul suferinței este fizic sau psihic.

Implicații terapeutice

Existența axului creier-intestin explică efectul favorabil al unor medicamente psihotrope (mai ales antidepresive) în suferințele funcționale digestive. Intervențiile psihoterapeutice (în special cognitiv-comportamentale) se justifică tot prin această complexă interrelație dintre somatic și psihic al cărei substrat îl reprezintă axul creier-intestin.

Bibliografie

1. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. In: Drossman DA eds. *Rome II: The functional gastrointestinal disorders,* 2nd edition, McLean, VA: Degnon Associates 2000; 31:90.

2. Kellow JE, Delvaux MM, Azpiroz F eds. Principles of applied neurogastroenterology. In: Drossman DA și colab. *Rome II: The functional gastrointestinal disorders,* 2nd edition, McLean, VA: Degnon Asociates 2000; 91-156.

3. Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. In: Johnson LR: *Physiology of the gastrointestinal tract.* New York: Raven Pres 1994; 433-482.

4. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. Gastroenterology 1998; 114; 599-578.

5. Corraziari E. Neurogastroenterology. Walter de Gruyter, Berlin-New York 1996.

6. Aziz Q, Andersson JLR, Valind S și colab. Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. Gastroenterology 1997; 113: 565-572.

7. Silverman DHS, Munakata J, Ennes H și colab. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology 1997; 112: 64-72.

8. Munakata J, Naliboff B, Harraf F și colab. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1997; 112: 55-63.

9. Gottwald T, Lhotak S, Stead RH. Effect of truncal vagotomy and capsaicin on mast cells and IgA-positive plasma cells in rat jejunal mucosa. Neurogastroenterol Motil 1997; 9: 25-33.

10. Mayer EA, Gebharrt GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994; 107: 271-293.

11. Drossman DA, Creed FH, Olden KW și colab. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DA și colab. *Rome II: The functional gastrointestinal disorders,* 2nd edition, McLean, VA: Degnon Association 2000; 157-246.

METODE DE EXPLORARE ÎN BOLILE INTESTINALE

EXPLORĂRI FUNCȚIONALE DIGESTIVE

Mircea Grigorescu

Explorări funcționale gastrice

Evaluarea secreției gastrice acide

Își pierde din importanță în diagnosticul bolii ulceroase, dar își păstrează utilitatea în diagnosticul sindroamelor diareice, aducând precizări etiologice și patogenice: aclorhidrie bazală (obligă la teste de stimulare), aclorhidrie adevărată (celulară, histamino-rezistentă – impune corecție clorhidrică), hiperclorhidrie importantă (sugerează un gastrinom) (1,2). Aclorhidria poate avea ca substrat gastrita atrofică sau poate fi o manifestare a unui VIP-om (sindromul WDHA = diaree apoasă, hipokaliemie, aclorhidrie) (3).

Evaluarea gastrinemiei

Are valoare diagnostică pentru gastrinom (valori bazale normale 40-200 ng/ml).

Explorări funcționale intestinale

Explorarea utilizării lipidice

Testele de explorare a utilizării lipidice trebuie să identifice steatoreea și să discrimineze între maldigestie și malabsorbție.

Examenul macroscopic al scaunului trebuie să preceadă orice altă examinare de laborator. Uneori, aspectul caracteristic de scaune steatoreice, abundente, palide, lucioase, cu aspect uleios, face inutil alt demers investigațional, denotând o excreție lipidică fecală de peste 30-40 g/zi (4). De asemenea, o greutate a scaunului 200 g/24 h face improbabilă prezența unei steatorei semnificative (5). De cele mai multe ori însă, steatoreea de diferite grade este prezentă în ciuda unui aspect nesugestiv macroscopic.

Teste care utilizează lipidele alimentare ca substanțe test

Examenul coprologic reprezintă încă principalul test de orientare în diagnosticul steatoreei, fiind capabil, teoretic, să diferențieze maldigestia (prezența de grăsimi neutre, colorabile cu Sudan III) de malabsorbție (prezența de acizi grași).

O creștere a performanței testului se obține prin utilizarea testului Sudan în două trepte (6). Prima treaptă implică examenul obișnuit pe lamă, cu colorant Sudan III, care identifică trigliceridele. A doua treaptă constă în acidifierea pe lamă (două picături de acid acetic 36% și două picături de Sudan III) și încălzire la un bec Bunsen.

Avantajul metodei constă în faptul că, în mediul acid, reactivul Sudan permite și identificarea acizilor grași, iar prin acidifiere și încălzire săpunurile de acizi grași se convertesc în acizi grași neionizați, care prind, de asemenea, colorantul (7). Se mai poate efectua o cuantificare a grăsimilor fecale după criteriile stabilite de Drummey și colab. (1961):

- excreție normală (+): până la 100 globule de grăsimi pe un câmp microscopic la mărire mare, cu diametrul globulelor < 4μm;
- excreție crescută (2+): până la 100 globule de grăsimi, pe câmp cu mărire mare, cu diametrul globulelor 4-8 μm;
- excreție marcată (3+): peste 100 globule de grăsimi pe câmp cu mărire mare, cu diametrul între 6-75 μm (8).

Faptul că bacteriile conținute în flora fecală colică produc lipază, care hidrolizează grăsimile alimentare (mai ales în condițiile unui pH acid fecal, produs prin malabsorbția hidraților de carbon), scade valoarea testului Sudan în două trepte ca test de diferențiere între maldigestie și malabsorbție (5).

Mai trebuie adăugat că prin coloranția Sudan se identifică doar trigliceridele și produsele lor de lipoliză, scăpând alte lipide din surse exogene sau endogene (5). Cu toate neajunsurile, testul Sudan rămâne un examen simplu, rapid, ieftin și reprezintă prima treaptă în screeningul steatoreei. Sensibilitatea testului Sudan atinge 94% (9).

Steatocritul reprezintă un test rapid, simplu și reproductibil, utilizat în principal la copii, bazat pe o metodă gravimetrică (determinare pe omogenatul fecal, într-un tub heparinizat de microhematocrit prin centrifugare la 12.000 rotații/min).

Având în vedere că separarea diferitelor faze în omogenatul fecal: grăsimi, lichide, solide, este dependentă de pH, s-a propus acidifierea probei pentru ameliorarea acurateței metodei (10).

Determinarea steatocritului are o bună performanță diagnostică, fiind cotată cu o sensibilitate de 87% și o specificitate de 97% (11).

Steatoreea cantitativă prin metoda van de Kamer este o metodă de bilanț, fiind considerată criteriul cel mai fidel al malabsorbției lipidice (valoare normală < 7g/24h la un aport alimentar de 100g/24h).

Principiul metodei constă în saponificarea grăsimilor fecale cu hidroxid de sodiu, eliberarea acizilor grași cu acid clorhidric și extracția lor cu eter de petrol, urmată de titrarea cu hidroxid de potasiu, în prezența indicatorului albastru-bromtimol (12). Metoda prezintă două dezavantaje majore: nu permite discriminarea între maldigestie și malabsorbție și nici între sursa exo- și endogenă a grăsimilor eliminate. La aceasta se adaugă și faptul că procedeul de extracție utilizat nu asigură extragerea completă și determinarea cantitativă a acizilor grași cu lanț mediu și a sterolilor și dependența metodei de complianța bolnavului pentru recoltarea corectă a materiilor fecale (13).

Cu toate acestea, metoda a fost mult timp considerată „standardul de aur" pentru evaluarea steatoreei.

Determinarea steatoreei chimice înainte și după administrarea de enzime pancreatice permite stabilirea cauzei pancreatogene a steatoreei.

Coeficientul de utilizare lipidică se calculează prin diferența dintre aport și eliminare și este mai mare de 95%.

Concentrația grăsimilor fecale – determinarea acesteia se bazează pe constatarea că pacienții cu steatoree de cauză pancreatică (maldigestie) au un conținut mai mic de apă în materiile fecale față de cei cu steatoree malabsorbtivă (14). Concentrația normală de grăsimi fecale este de 1-5%, în malabsorbție < 9,5%, iar în maldigestie > 9,5%.

Determinarea concentrației fecale de grăsimi diferențiază maldigestia de malabsorbție, cu o eficiență de 76%.

Concentrația trigliceridelor fecale – teoretic, determinarea trigliceridelor fecale (semnificând o hidroliză redusă) și, separat, a acizilor grași ar trebui să asigure o diferențiere între maldigestie și malabsorbție cu eficiență de 100%. Testul și-a pierdut însă în prezent utilitatea în discriminarea dintre maldigestie și malabsorbție, datorită evidențierii posibilității hidrolizei trigliceridelor sub acțiunea florei bacteriene colice (16).

Fecalograma spectroscopică se bazează pe analiza spectrului reflectat de un eșantion fecal expus la raze cu spectru apropiat de infraroșu *(near infrared spectroscopy)* (17). Metoda nu presupune utilizarea altor reactivi, manopere de extracție sau mineralizare și este foarte rapidă, rezultatul obținându-se în mai puțin de un minut. Permite evaluarea azotului total, a grăsimilor totale și a celor hidrolizate. Din raportul dintre grăsimile hidrolizate și cele totale se poate deduce cauza maldigestivă sau malabsorbtivă a steatoreei. Metoda este creditată cu o valoare diagnostică comparabilă cu metoda van de Kamer.

Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară se practică pe eșantioane fecale liofilizate și are o foarte bună corelație cu metoda van de Kamer (18).

Teste care utilizează lipidele marcate ca substanțe test

Teste care utilizează excreția lipidică fecală

Testul cu ^{131}I-trioleină sau ^{14}C-trioleină identifică maldigestia. A fost abandonat din cauza labilității legăturii cu ^{131}I și a multiplilor factori care contribuie la obținerea unor rezultate fals pozitive (19).

Încărcarea dublă cu trigliceride și acid gras (^{14}C-trioleină/^{3}H-acid oleic). Principiul metodei constă în ingestia simultană a celor două substanțe, împreună cu un marker neabsorbabil ($^{51}CrCl_3$), și estimarea excreției fecale de ^{14}C și ^{3}H. Testul este independent de aportul de grăsimi alimentare și complianța colectării materiilor fecale (20).

În condițiile unei digestii normale excreția de ^{14}C este < 10% din doza ingerată, iar raportul $^{14}C/^{3}H$ este < 1,3. În maldigestie raportul $^{14}C/^{3}H$ este crescut, în timp ce în malabsorbție se produce o creștere simetrică a excreției ^{14}C și ^{3}H, cu un raport apropiat de valorile normale. Eficiența testului în discriminarea dintre maldigestie și malabsorbție este de 95% (15).

Teste care utilizează determinarea concentrației serice

Se bazează pe determinarea concentrației serice a ^{14}C-trioleinei și ^{3}H-acid oleic. Valoarea discriminativă între maldigestie și malabsorbție este de 85%.

Teste expiratorii

Recurg la estimarea asimilării grăsimilor marcate cu ^{14}C sau izotopul stabil ^{13}C, prin determinarea $^{14}CO_2$ ($^{13}CO_2$) în aerul expirat, colectat orar timp de 5 ore după administrarea substanței test.

Testul expirator cu trigliceride marcate (^{14}C-trioleină)

Trioleina marcată este hidrolizată de lipaza pancreatică în intestinul subțire și, după absorbție și metabolizare, contribuie la formarea $^{14}CO_2$, regăsit în aerul expirat. În maldigestia lipidică concentrația $^{14}CO_2$ în aerul expirat este redusă, paralel cu gradul maldigestiei. Rezultate fals pozitive se întâlnesc în tulburări ale evacuării gastrice (diabet, chirurgie gastrică) sau în condițiile în care se produce o diluție a $^{14}CO_2$ (obezitate, hiperlipemie, ascită), o tulburare metabolică (hepatopatii avansate) sau o retenție a CO_2 (boli pulmonare cronice), dar și la subiecți cu intestin iritabil. Rezultate fals negative prin creșterea producției de CO_2 se înregistrează în febră, inaniție, hipertiroidism (21).

Pentru diferențierea între maldigestie și malabsorbție se poate utiliza testul expirator cu ^{14}C trioleină în două trepte: înainte și după administrarea de fermenți pancreatici.

Testul discriminează maldigestia de malabsorbție cu o eficiență de 83-100% (22).

Testul expirator cu colesterol – ^{14}C-octanoat pare a fi cel mai sensibil test. Investighează activitatea colesterol-ester-hidrolazei și are avantajul rapidității față de testul cu trioleină (vârful eliminării $^{14}CO_2$ se înregistrează la 20 minute de la administrare) (23).

Testul expirator cu trigliceride mixte utilizează trigliceride cu acizi grași cu lanț lung (acid oleic) în pozițiile 1 și 3 și acid decanoic (cu lanț mediu) – ^{14}C, în poziția 2. Utilizarea testului se bazează pe faptul că lipaza pancreatică hidrolizează esterii 1-3, iar monogliceridul – acid decanoic – ^{14}C se absoarbe normal, indiferent de funcția intestinală. Testul are valoare în diagnosticul maldigestiei, fiind creditat cu o sensibilitate de 100% (15,24).

În prezent, există tendința de a înlocui izotopii ^{14}C și ^{3}H cu izotopii stabili, fără risc de iradiere, ^{13}C și ^{2}H.

În practică, diferențierea dintre maldigestie și malabsorbție se poate face simplu, prin determinarea steatoreei chimice cantitative și a testului absorbției d-xilozei. Prezența steatoreei în condițiile unui test cu D-xiloză normal indică existența unei maldigestii.

Explorarea utilizării hidraților de carbon

Malabsorbția hidraților de carbon denotă fie o malabsorbție globală, fie un deficit enzimatic izolat, de regulă congenital, și se asociază uzual cu diaree, cu componentă majoritar osmotică.

Examenul de scaun

În cazul malabsorbției hidraților de carbon, pH-ul scaunului este acid (< 5,5), datorită prezenței acizilor grași rezultați în colon din fermentația bacteriană anaerobă a hidraților de carbon neabsorbiți. Prezența de substanțe reducătoare în scaun poate fi evidențiată simplu, prin *Clinitest* (reacție pozitivă cu zaharurile reducătoare: glucoza, galactoza, fructoza, maltoza și lactoza, și negativă cu cele nereducătoare: sucroza, lactuloza, sorbitolul și manitolul) (25).

Explorarea capacității de digestie

Examenul coprologic recurge la coloranția Lugol (pentru amidon și dextrine), determinarea pH-ului și determinarea substanțelor reducătoare (malabsorbția hidraților de carbon).

Capacitatea de digestie a amidonului se evidențiază prin testul expirator al H_2 după încărcarea orală cu amidon. Eficiența testului pentru decelarea insuficienței pancreatice exocrine este mică, modificările semnificative survenind la o scădere a debitului amilazei sub 10% din valoarea normală. Se poate practica în două trepte, înainte și după administrarea de enzime pancreatice (22).

Capacitatea de digestie a dizaharidelor se evaluează prin metodele expuse la cap. *Carențe dizaharidazice.*

Explorarea capacității de absorbție

Testul absorbției d-xilozei are cea mai largă utilizare. Monozaharid cu 5 atomi de carbon, xiloza este absorbită incomplet (aproximativ 70%) în intestinul subțire prin difuziune facilitată, spre deosebire de alte monozaharide, care sunt absorbite prin cotransport cu sodiul (26). Aproximativ 30% din xiloza absorbită este metabolizată în ficat în CO_2 și treitol, 5% este excretată nemodificată în bilă și trece în circulația entero-hepatică, iar restul se excretă în urină. Absorbția, metabolizarea și excreția se petrec în primele cinci ore după administrare (27,28). La doza de încărcare de 25 g, D-xiloza traversează mucoasa intestinală în principal prin difuziune pasivă, astfel încât absorbția sa reflectă mai degrabă permeabilitatea și suprafața

mucoasei intestinale, decât o tulburare specifică de transport (26).

Se recurge la încărcarea orală cu 5 g sau 25 g de D-xiloză, cu asigurarea unui debit urinar satisfăcător, evaluându-se excreția urinară/5h (valori normale ≥ 1,25 g la doza de 5 g și ≥ 4 g la doza de 25 g) și xilozemia la 1 oră (≥ 20 mg%, respectiv ≥ 25 mg% în funcție de doză) la subiecții cu clearance creatininic 30 ml/ min (27).

Se obțin rezultate comparabile prin utilizarea ambelor doze de încărcare, dar, la adult, se preferă totuși doza de 25 g. În enteropatia glutenică s-a propus utilizarea unei doze de 15 g și determinarea xilozemiei la 75 min. Au fost introduse și formule de calcul ale „xilozemiei corectate", în care valoarea obținută se raportează la suprafața corporală, după formula: valoarea corectată a xilozemiei = valoarea serică constatată x suprafața corporală a subiectului/suprafața corporală „ideală".

Un test modificat sugerează tulburarea procesului de absorbție prin alterații morfologice ale intestinului subțire proximal sau popularea bacteriană intestinală cu specii care utilizează competitiv monozaharidul.

Este considerat un test screening pentru selectarea subiecților care necesită o explorare endoluminală a intestinului subțire pentru evaluarea stării morfologice a mucoasei intestinale și a populării bacteriene.

Testul are valoare și pentru decelarea posibilelor leziuni histologice cu distribuție parcelară și în urmărirea dinamică, neinvazivă, a răspunsului terapeutic la excluderea glutenului, în enteropatia glutenică. La copii, o xilozemie < 10 mg% la o oră se consideră o indicație pentru nutriție parenterală totală (29).

Testul se aplică, de asemenea, pentru diagnosticul afectării intestinale în SIDA. Modificarea absorbției D-xilozei este evidențiată în principal în cazul infestării cu *Cryptosporidia,* iar reducerea absorbției monozaharidului se corelează cu gradul infestației (27).

Testul urinar este fals pozitiv la pacienți cu timp de retenție gastrică prelungit, cu boli renale sau în vârstă, cu scăderea ratei de filtrare glomerulară, și la cei cu ascită (distribuția xilozei în lichidele sechestrate), cu hipertensiune portală, la pacienți care utilizează antiinflamatoare nesteroidiene, glipizid și colectarea incompletă a urinei (26,27).

Valori fals crescute se pot înregistra și prin contaminarea cu materii fecale.

Testul expirator cu ^{14}C-D-xiloză își găsește utilizarea în principal în diagnosticul sindroamelor cu populare bacteriană intestinală.

Testul expirator al H_2 după administrarea de D-xiloză este, de asemenea, folosit în diagnosticul sindromului de intestin subțire contaminat.

Se propune utilizarea testului absorbției D-xilozei pentru a investiga funcțional intestinul subțire și în alte situații:

- evaluarea efectului toxic al unor medicamente citotoxice asupra intestinului;
- evidențierea disfuncției intestinale în stări septice sau by-pass cardiopulmonar;
- evaluarea efectului protector al suplimentării cu glutamină asupra funcției intestinale;
- evaluarea și urmărirea în timp a transplantului de intestin subțire;
- evidențierea afectării intestinale în alte boli: lupus eritematos sistemic, cancer pancreatic (27).

Explorarea utilizării proteinelor

Examenul coprologic evidențiază fibre musculare în diferite stadii de digestie.

Determinarea azotului fecal (în condiții normale la un aport de 100-120 g proteine/24h, azotul fecal < 2,5 g/24h) – testul este criticabil, deoarece nu discriminează între maldigestie și malabsorbție și nici între sursa exo- și endogenă a azotului fecal.

Determinarea azotului aminic, testul de încărcare cu ^{131}I-albumină sau de absorbție a hidrolizatului ^{131}I-albumină nu au valoare practică în prezent (1,19).

Explorarea absorbției vitaminice

În prezent există posibilitatea explorării absorbției intestinale pentru numeroase vitamine liposau hidrosolubile, răspândirea cea mai largă pentru diagnosticul sindromului malabsorbtiv având-o evidențierea tulburării de absorbție a acidului folic și vitaminei B_{12}.

Acidul folic

Testele statice apelează la determinarea concentrației serice (3-15 ng/ml) și a celei eritrocitare (140-600 ng/ml).

Testele dinamice evaluează absorbția folatului (teste de încărcare) sau, indirect, deficitul de acid folic prin determinarea excreției urinare de acid formiminoglutamic (FIGLU), după încărcarea orală cu L-histidin-monohidroclorid monohidrat (31,32).

Testul FIGLU se bazează pe rolul pe care îl are acidul tetrahidrofolic în conversia histidinei în acid glutamic, la nivelul acidului formiminoglutamic. În condițiile carenței de acid folic, se produce un bloc în metabolizarea acidului FIGLU, cu creșterea consecutivă a excreției sale urinare.

Teste fals negative se înregistrează în tratamentul cu salazopirină și anticonvulsivante.

Vitamina B_{12}

Malabsorbția vitaminei B_{12} se evaluează cu testul Schilling standard. O excreție urinară < 8%/24 h confirmă malabsorbția vitaminei B_{12}. Testul Schilling în două trepte succesive, cu factor intrinsec, testul Schilling dublu simultan prin utilizarea de ^{57}Co-ciancobalamină și ^{58}Co-ciancobalamină-factor intrinsec, testul înainte și după administrarea de enzime pancreatice sau antibiotice se efectuează pentru a putea discrimina între mecanismele care fac posibilă malabsorbția: perturbarea absorbției ileale (lipsa receptorilor ileali, rezecție sau afecțiuni ileale), absența factorului intrinsec, popularea bacteriană a intestinului subțire cu consum competitiv de vitamină B_{12} sau prezența unei insuficiențe pancreatice exocrine și, în consecință, incapacitatea de a facilita hidroliza legăturii dintre vitamină și proteina R și legarea vitaminei de factorul intrinsec (tabelul I) (33,34).

Rezultate fals pozitive se pot întâlni în afecțiuni renale, care scad debitul urinar și în tratamentul pe termen lung cu blocanți de receptori H_2 sau inhibitori de pompă de protoni, care scad secreția endogenă de factor intrinsec (26).

Având în vedere că testul Schiling clasic testează absorbția cobalaminei libere și nu evaluează capacitatea de a elibera vitamina B_{12} din legăturile existente în alimentele naturale, s-au dezvoltat teste în care vitamina B_{12} este legată de proteinele din ou sau ficatul de pasăre (35), prevenind astfel repetarea testului cu asocierea de enzime pancreatice.

Măsurarea concentrației unor metaboliți serici, care reflectă intervenția vitaminei B_{12} în metabolisme (creșterea concentrației serice a acidului metilmalonic sau a homocisteinei) are, de asemenea, o bună sensibilitate (36).

Absorbția electrolitică

Poate fi estimată cu exactitate prin studii de perfuzie intestinală și aproximată prin determinarea concentrației electrolitice în supernatantul fecal. Aceasta din urmă are un rol important în definirea tipului patogenetic de diaree.

Absorbția acizilor biliari

Malabsorbția acizilor biliari se produce în sindroamele de disfuncție ileală (boală, rezecție, by-pass) sau în malabsorbția primară a acestor compuși, dar perturbarea homeostaziei lor are loc și în sindroamele cu populare bacteriană intestinală. Pot fi utilizate teste multiple de investigație.

Măsurarea radioactivității fecale după administrarea orală sau intravenoasă a unei doze trasor de acid biliar marcat (24-^{14}C-coliltaurina). O excreție > 50% din doză, în primele 24 h după administrare, indică o malabsorbție a acizilor biliari, cel mai des prin disfuncție ileală (37). Trebuie ținut cont de faptul că un tranzit intestinal prea rapid poate să conducă la un test fals pozitiv (38).

Determinarea excreției totale și a concentrației apoase în supernatantul fecal a acizilor biliari prin metode enzimatice sau gaz-lichid cromatografie, deși este o metodă mai puțin accesibilă, are mare valoare pentru evidențierea malabsorbției acizilor biliari (39).

Determinarea concentrației serice a colilglicinei – în sindroamele de disfuncție ileală și malabsorbție primară a acizilor biliari, concentrația serică bazală este scăzută, iar concentrația

Tabelul I

Valoarea testului Schilling în diagnosticul malabsorbției vitaminei B_{12}

	Asociere			
Testul Schilling	FI	Antibiotic oral	Enzime pancreatice	Interpretare
I.				Valori scăzute: – anemie Biermer – intestin contaminat – afecțiuni ileale distale
II.	+			Corecția confirmă deficitul FI
III.		+		Corecția confirmă popularea bacteriană intestinală
IV.			+	Corecția indică insuficiența pancreatică exocrină

postprandială la două ore crește nesemnificativ sau rămâne nemodificată.

Testul expirator cu ^{14}C-colilglicină, cuplat cu determinarea excreției fecale a ^{14}C, discriminează între sindromul intestinului subțire contaminat (alterarea izolată a testului expirator) și malabsorbția acizilor biliari (modificarea ambilor parametri). Dezavantajul metodei constă în necesitatea colectării materiilor fecale și dotarea laboratorului cu aparatura necesară determinării ^{14}C (40).

Testul cu ^{75}Se-seleno-25–homotaurocolic acid (Se HCAT) – recurge la utilizarea unui analog al acizilor biliari, care este rezistent la deconjugarea bacteriană în tractul intestinal, nefiind astfel susceptibil la difuziunea pasivă în intestinul subțire; este absorbit selectiv la nivelul ileonului și suferă o circulație entero-hepatică similară cu a acizilor biliari naturali.

Metoda nu implică colectarea materiilor fecale, retenția de acid biliar fiind determinată prin măsurători externe cu ajutorul unei gama camere. În condiții normale, se reține 80% din radioactivitate la 24 de ore, 50% la 72 de ore și 19% la o săptămână (26). Retenția de mai puțin de 8% la 7 zile este un indice de malabsorbție a acizilor biliari (41).

Testul își găsește aplicabilitatea în diagnosticul diareilor colereice, iar, prin cuplare cu testul expirator cu acizi biliari marcați, în discriminarea malabsorbției de metabolizarea bacteriană a acizilor biliari.

Determinarea ratei sintezei acizilor biliari se bazează pe faptul că pierderea fecală de acizi biliari antrenează, prin mecanism feedback, creșterea ratei sintezei acestor compuși. Evaluarea concentrației plasmatice a 7α-hidroxi-4-colesten-3-on (42) și a latosterolului (43) reflectă activitatea 7α-hidroxilazei hepatice și, indirect, sinteza de acizi biliari. Testul reprezintă un indice indirect al pierderii de acizi biliari din circulația entero-hepatică și se corelează cu rezultatele obținute prin testul ^{75}Se HCAT.

Răspunsul sindromului diareic la tratamentul cu colestiramină reprezintă o altă posibilitate de evaluare a malabsorbției acizilor biliari. Se apreciază că lipsa ameliorării sindromului diareic după 3 zile de tratament cu colestiramină face imposibilă existența unei malabsorbții a acizilor biliari (26).

Explorarea exsudației proteinice intestinale

Determinarea concentrației proteice în secreția gastrointestinală

Dozarea proteinelor totale

Se efectuează prin metode uzuale, separarea electroforetică sau tehnici imunochimice. Are valoare orientativă pentru diagnosticul gastropatiilor cu pierdere de proteine, cu condiția neutralizării conținutului gastric pentru a inhiba proteoliza, dar permite și estimări cantitative. Pentru enteropatiile cu pierdere de proteine are valoare doar ca test calitativ, având în vedere caracterul cel mai adesea difuz lezional al proceselor patologice, care nu permite extrapolări cantitative (19).

Determinarea cantitativă a excreției fecale de α1-antitripsină

Proteină serică cu acțiune antiproteazică, α_1-antitripsina, care reprezintă 4% din concentrația totală a proteinelor serice, este pierdută în tractul gastrointestinal odată cu celelate fracțiuni proteice, în cadrul procesului exsudativ, și excretată în fecale, fără a fi degradată. Având o greutate moleculară similară cu cea a albuminei, pierderea intestinală de α_1-antitripsină se face paralel cu pierderea de albumină. Concentrația sa este stabilă în materiile fecale incubate la 37° C sau, pentru perioade lungi de timp, în specimene congelate.

Pierderea de proteine poate fi estimată prin două metode:

- determinarea concentrației de α_1-antitripsină în materiile fecale (valoarea normală 1 mg/g materii fecale uscate); sau
- determinarea clearance-ului α_1-antitripsinei (valoare normală < 12 ml/zi).

Simplitatea metodei, prețul scăzut, lipsa de invazivitate și faptul că nu reclamă spitalizarea pacientului investigat sau utilizarea de substanțe radioactive fac din determinarea α_1-antitripsinei fecale metoda de elecție pentru investigarea exsudației proteinice intestinale (44,45).

Teste radioizotopice

Se bazează pe determinarea radioactivității fecale, după injectarea i.v. a unei proteine sau echivalent macromolecular marcat cu izotopi radioactivi (^{131}I-albumină, ^{95}Nb-albumină, ^{67}Cu-ceruloplasmină, ^{59}Fe-dextran, ^{131}I-PVP). Utilizarea albuminei marcate are avantajul posibilității determinării pool-ului corporeal total al albuminei, a duratei de viață și clearance-ului intestinal. În prezent, testele radioizotopice sunt înlocuite de determinarea α_1-antitripsinei fecale.

Explorarea permeabilității intestinale

Investighează modificarea paradoxală a comportamentului mucoasei intestinale, care constă în reducerea absorbției substanțelor cu greutate moleculară mică (PEG 400, monozaharide, manitol) și creșterea absorbției substanțelor cu greutate moleculară mai mare (Cr-EDTA, oligozaharide nehidrolizabile – lactuloză, celobioză, dextran – sau hidrolizabile: lactoză, sucroză, izomaltoză, fenomenul fiind exacerbat de hipertonicitatea soluției în care se află substanțele test. Dintre combinațiile posibile, s-a impus utilizarea testelor lactuloză/manitol sau celobioză/manitol, sau combinații de dizaharide cu ramnoză sau rafinoză, ca teste simple, neinvazive, cu preț redus și cu bună performanță diagnostică, rezultatul fiind exprimat ca raport al excreției urinare în urina colectată în 5 ore (11,46,47). Administrarea simultană a celor două substanțe elimină factorii de eroare premucoși sau postmucoși (evacuarea gastrică sau colectarea incompletă a urinii).

Sucroza s-a dovedit a fi un marker sensibil pentru tulburările de permeabilitate la nivelul stomacului (48).

Creșterea absorbției substanțelor cu greutate moleculară mai mare (di- sau oligozaharide) poate reflecta alterări ale celulelor epiteliale, descuamații sau modificări ale joncțiunilor strânse, în timp ce scăderea absorbției substanțelor cu greutate moleculară mică poate fi expresia reducerii numărului de „pori pentru apă" secundar reducerii suprafeței absorbtive.

Prin prisma cunoștințelor actuale se consideră că, de fapt, creșterea permeabilității pentru di- și oligozaharide reflectă alterații epiteliale, în timp ce reducerea permeabilității pentru monozaharide reflectă reducerea suprafeței mucoasei (11).

Investigații recente au permis localizarea la nivelul tractului digestiv a tulburărilor de permeabilitate, prin utilizarea combinată de markeri diferiți: 3-O-metil-D-glucoză ca marker al defectului jejunal, ^{57}Co-vitamină B_{12} ca marker ileal, sulfasalazină sau sucraloză (analog artificial al sucrozei) ca marker colonic și sucroză ca marker al tulburărilor de permeabilitate gastrică. O asociere de sucraloză-sucroză-lactuloză-manitol este astfel capabilă să indice localizarea precisă pe toate segmentele tractului gastrointestinal a tulburărilor de permeabilitate (49,50).

Testul își găsește aplicabilitatea în principal în diagnosticul enteropatiei glutenice (testul celobioză/manitol are o sensibilitate de 96%, specificitate de 70%, fiind considerat un test screening excelent) (11), dar și în urmărirea răspunsului la tratament al bolilor care evoluează cu tulburări de permeabilitate intestinală, ca enteropatia glutenică și boala Crohn. Totuși, modificări ale permeabilității intestinale se întâlnesc și în alte boli: dermatita herpetiformă, alergia alimentară, boala Crohn, alcoolismul, enterita de iradiere, limfoame, limfangiectazie și la subiecți sub tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Tabelul II

Teste de explorare funcțională pancreatică

Teste directe
Evaluarea capacității secretorii
– Teste de stimulare hormonală
– Teste radioizotopice
– Determinarea secreției enzimatice și electrolitice
– Markeri biochimici
Teste indirecte
– Testul Lundh
– Teste orale
– pancreocolauril
– testul benzoil-acid paraaminobenzoic
– Utilizarea lipidică
– Dozări enzimatice serice
– Teste de provocare

Explorări funcționale hepato-biliare și pancreatice

Explorări hepato-biliare

Se poate recurge la toată gama de investigații, corespunzător problemelor ridicate de originea unei diarei, dar și de complicațiile malabsorbtive. Se urmăresc după caz: colestaza intra- sau extrahepatică, hepatopatii cronice inflamatorii, hipertensiunea portală, tumori carcinoide cu metastaze hepatice etc.

Explorări funcționale pancreatice

Nu fac obiectul acestui capitol, dar în cadrul unui sindrom malabsorbtiv se pot utiliza, cu discernământ, variate teste de explorare pancreatică (tabelul II).

Bibliografie

1. Dumitrașcu D, Grigorescu M. Diareea cronică. Ed Med București 1994.

2. Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: current concepts and management. Ann Intern Med 1983; 98: 59-75.

3. Krejs GJ. VIP-oma syndrome. Am J Med 1987; 82 (suppl 5B): 37-48.

4. Di Magno EP, Layer P, Clain JE. Chronic pancreatitis. In: VLW Go, EP Di Magno, JD Gardner et al. eds. *The pancreas: biology, pathophysiology, and disease.* New York: Plenum Press 1993; 676-697.

5. Riley SA, Marsh MN. Maldigestion and malabsorption. In: M Feldman, BE Scharschmidt, MH Sleisenger eds. *Gastrointestinal and liver disease.* WB Saunders Comp 1999; CD.

6. Khouri MR, Haung G, Schiau YF. Sudan stain of fecal fat: new insight into an old test. Gastroenterology 1988; 94: 225 (abstr).

7. Khouri MR, Ng SN, Huang G, Shiau YF. Fecal triglyceride excretion is not excessive in pancreatic insufficiency. Gastroenterology 1989; 96: 848-852.

8. Drummey GD, Benson JA, Jones CM. Microscopical examination of the stool for steatorrhea. N Engl J Med 1961; 264: 85-87.

9. Apte MV, Keogh GW, Wilson JS. Chronic pancreatitis: complications and management. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 225-240.

10. Sugai E, Srur G, Vazquez H et al. Steatocrit: a reliable semiquantitative method for detection of steatorrhea. J Clin Gastroenterol 1994; 19: 206-209.

11. Bai J C. Malabsorption syndromes. Digestion 1998; 59: 530-546.

12. Van de Kamer JH, Huinink HTB, Weyers HA. Rapid method for determination of fat in faces. J Biol Chem 1949; 177: 349-3355.

13. Braddock LI, Fleischer DR, Barbera CJ. A physical chemical study of the van de Kamer method for fecal fat analysis. Gastroenterology 1968; 55: 165-172.

14. Bo-Linn GW, Fordtran JS. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. Gastroenterology 1984; 87: 319-322.

15. Thorsgaard-Pedersen N. Fat digestion tests: stool analysis and radiolebelled tests. In: P Malfertheiner, H Ditschuneit eds. *Diagostic procedures in pancreatic disease.* Berlin: Springer Verlag 1986; 238-246.

16. Thompson JB, Su CK, Reingrese RE, Welsh JD. Fecal triglycerides II. Digestive versus absorptive steatorrhea. J Lab Clin Med 1969; 73: 521-530.

17. Peuchant E, Saller C, Jensen R. Value of spectroscopic „fecalogram" in determining the etiology of steatorrhea. Clin Chem 1988; 34: 5-8.

18. Schneider MU, Demling L, Jones SA et al. MNR spectrometry. A new method for total stool quantification in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1987; 32: 494-499.

19. Fodor O, Dumitrașcu D. Enterocolita cronică. Ed. Med. București 1970; 81-93.

20. Thorsgaard – Pedersen N, Holgreen H. Simultaneous assessment of fat maldigestion and malabsorption by a double isotope method using fecal radioactivity. Gastroenterology 1985; 47-54.

21. Di Magno EP. Tests of gastric and exocrine pancreatic function and absorption. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia JB Lippincot Coomp 1995; 2925-2940.

22. Goff JS. Two-stage triolein breath test differentiates pancreatic insufficiency from other causes of malabsorption. Gastroenterology 1982; 83: 44-46.

23. Mundlos S, Rhodes JB, Hofmann AF. The cholesterol octanoate breath test: a new procedure for detection of pancreatic insufficiency in the rat. Ped Res 1987; 22: 257-261.

24. Ghoos YF, Vantrapper GR, Rutgeerts PJ, Schurmans PC. A mixed triglyceride breath test for intraluminal fat digestive capacity. Digestion 1989; 22: 239-247.

25. Fine KD. Diarrhea. În: M Feldman, BE Scharschmidt, MH Sleisenger eds. *Gastrointestinal and liver disease,* WB Saunders Comp 1999; CD.

26. Traber PG. Carbohydrate assimilation. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia JB Lippincot Comp 1995; 405-427.

27. Craig RM. D-xylose testing. J Clin Gastroenterol 1999; 29-143-150.

28. Breiter HC, Craig RM, LeVee C , Atkinson AJJr. Use of kinetic method to evaluate D-xylose malabsorption in patients. J Lab Clin Med 1988; 112: 533-543.

29. Orenstein SR. Enteral versus parenteral therapy for intractable diarrhea in infancy. A prospective randomized trial. J Paediat 1986; 109: 277-286.

30. King CE , Toskes PP, Spivey JC et al. Detection of small intestine bacterial overgrowth by means of a ^{14}C-D-xylose breath test. Gastroenterology 1979; 77: 75-82.

31. Vaxman S, Schreiber C, Herbert V. Radioisotopic assay for measurement of serum – folate level. Blood 1971; 38: 219-223.

32. Grigorescu-Sido P. Deficitul de acid folic la copil. Teză de doctorat, IMF Cluj, 1973.

33. Schjonsby H. Vitamin B_{12} absorption and malabsorption. Gut 1989; 30: 1686-1691.

34. Greenbergen NJ. *Gastrointestinal disorders. A pathophysiologic approach.* Year Book Med Publ 1986; 132-139.

35. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. Beillières Clin Haematol 1995; 8: 639-655.

36. Joosten E, Pelemans W, Devos P et al. Cobalamin absorption and serum homocysteine and methylmalonic acid in eldery subjects with low serum cobalamin. Eur J Haematol 1993; 51: 25-30.

37. Hofmann AF. Bile acid malabsorption caused by ileal resection. Arch Intern Med 1972; 130: 597-606.

38. Fromm H, Thomas PJ, Hofmann AF. Sensitivity and specificity in tests of distal ileal function: prospective comparison of bile acid and vitamin B12 absorption in ileal resection patients. Gastroenterology 1973; 64: 1077-1090.

39. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. Gastroenterology 1972; 62: 918-934.

40. Fromm H, Hofmann AF. Breath test for altered bile acid metabolism. Lancet 1971; II: 621-62541.

41. Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile id malabsorption underdiagnosed ? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of Se HCAT retention. Br Med J 1985; 290: 665-668.

42. Eusufzai S, Axelson M, Angelin B, Einarsson K. Serum 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-on concentrations in the evaluation of bile acid malabsorption in patients with diarrhea: correlation to Se HCAT test. Gut 1994; 34: 698-701.

43. Farkkila MA, Kairemo KJ, Taavitsainen MJ et al. Plasma lathosterol as a screening test for bile and malabsorbtion due to ileal resection: Correlation with ^{75}Se HCAT test and faecal bile acid excretion. Clin Sci 1996; 90: 315-319.

44. Crossley JR, Elliott RB. Simple method for diagnosing protein-losing enteropathies. Br Med J 1977; 1: 428-429.

45. Bernier JJ, Florent C, Desmazures C et al. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of α_1-antitripsin. Lancet 1978; 2: 763-764.

46. Troncone R, Starita A, Coletta S et al. Antigliadin antibody, D-xylose and cellobiose/mannitol permeability tests as indicator of mucosal damage in children with coeliac disease. Scand J Gastroenterol, 1992; 27: 703-706.

47. Blomquist L, Bark T, Hedenborg G, Norman A. Evaluation of the lactulose/mannitol and ^{51}Cr – ethylene – diaminetetraacetic acid/^{14}C mannitol method for intestinal permeability. Correlations between markers. Scand J Gastroenterol 1997; 37: 805-812.

48. Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL. Sucrose: a novel permeability marker for gastrointestinal disease. Gastroenterology 1993; 104: 1619-1626.

49. Meddings JB, Gibbons IR. Noninvasive detection of gastric, enteric and colonic damage in a single test. Gastroenterology 1997; 112: A 385.

50. Heddings JB, Gibbons IR. Discrimination of site-specific alterations in gastrointestinal permeability in the rat. Gastroenterology 1998; 114: 83-92.

EXPLORAREA MOTILITĂȚII INTESTINALE

Dan Lucian Dumitrașcu

Motilitatea intestinală este investigată în două circumstanțe: în scop clinic și în scop de cercetare. Pentru practică, cea mai răspândită este metoda radiologică (1). Metodele neradiologice sunt accesibile doar în centre specializate și sunt aplicate în cercetare sau pentru investigarea unor cazuri dificile.

Examenul radiologic

Este un procedeu utilizat încă de la începutul secolului, pentru a studia tulburările motilității intestinale. Cuprinde mai multe tehnici (2).

Examenul baritat pentru intestinul subțire

Și în prezent tehnica radiologică cu prânz baritat este utilizată pentru diagnosticul calitativ al tranzitului intestinal. Se poate evidenția radiologic un tranzit accelerat pe anumite segmente intestinale sau pe întreaga lui lungime, precum în inflamațiile intestinale, sau tranzit încetinit, ca în celiachie.

Această metodă oferă însă doar modificări calitative și este rareori utilizată în centrele de profil, pentru investigarea motilității.

Testul cu markeri radioopaci pentru tranzitul colic

Utilizarea markerilor radioopaci este utilizată pentru aprecierea cantitativă a tranzitului colic, total și segmentar. Metoda cunoaște mai multe variante. S-a început cu administrarea de markeri radioopaci și cu numărarea pe radiografia fecalelor, a numărului de particule expulzate în unitatea de timp. În prezent se folosesc metode mai elegante, bazate pe administrarea de markeri radioopaci și pe efectuarea, la intervale de timp prestabilite, de radiografii abdominale anteroposterioare.

Markerii radioopaci sunt alcătuiți din material inert și au dimensiunile de cca 3 mm. Se pot utiliza markeri de forme diferite sau markeri de aceeași formă. Una dintre tehnici presupune ingestia de câte 20 de markeri zilnic, timp de 7 zile, și efectuarea radiografiilor în ziua a 8-a. Timpul de tranzit se măsoară cu o formulă matematică.

Mai practic pentru aria noastră geografică, deoarece se poate realiza mai ușor în spital, complianța fiind mai mare, este procedeul cu ingestia a 20 de markeri, 3 zile consecutiv, în cursul cinei. În ziua a 4-a, a 7-a și, dacă este nevoie, și în a 10-a, se efectuează radiografii abdominale anteroposterioare.

Imaginea radiologică se împarte în trei sectoare, corespunzând colonului ascendent, descendent și rectosigmoidului, la testul cu markeri radioopaci.

Se numără markerii aflați în fiecare din cele trei segmente și totalul reiese din formule (tabelul I):

Tabelul I

Formulele de măsurare a tranzitului colonic cu markeri radioopaci

segment de colon (drept, stâng sau rectosigmoid): (n4+n7+n10) x 1,2
total: suma celor trei timpi segmentari

Majoritatea laboratoarelor de explorări funcționale își creează propria variantă de explorare

cu markeri radioopaci și își standardizează valorile normale. Valorile normale ale testului prezentat apar în tabelul II.

Defecografia este metoda radiologică prin care se examinează actul defecației (5). Oferă date anatomice despre organele implicate în realizarea acestui act, precum și date fiziologice. Poate fi practicată în orice serviciu de radiologie interesat de respectiva investigație. Metoda nu pretinde nici o pregătire prealabilă (ampula rectală este în general goală). În rect se injectează cu un dispozitiv tip pistol o pastă baritată semisolidă. Pacientul este așezat pe un scaun special, găurit la mijloc și este invitat să evacueze conținutul rectal. Se efectuează radiografii din profil, care sunt înregistrate pe videocasetă.

În condiții normale, defecograma evidențiază deschiderea unghiului anorectal de la cca 90 la cca 130 grade, prin relaxarea mușchilor puborectali la începutul defecării; deschiderea canalului anal; deschiderea canalului anal cu nu mai mult de 3,5 cm în cursul defecarii; deplasarea în jos și înapoi a joncțiunii anorectale. În condiții patologice se constată modificări caracteristice pentru prolapsul rectal, incontinența rectală, perineul coborât, ulcerul rectal solitar, rectocel (6). Principalele modificări apar în tabelul III.

Tabelul II

Valorile normale ale testului cu markeri radioopaci

Segment	Timp tranzit (h)	
	mediu	limita superioară
Colon drept	7	24
Colon stâng	9	30
Rectosigmoid	18	44
Total	34	67

Tabelul III

Modificări patologice la defecografie

Modificări	Condiția patologică
Pliu al peretelui rectal	Prolaps rectal stadiul I
Pliul cade în canalul anal	Prolaps rectal stadiul II
Pliul rectal prolabează la exterior	Prolaps rectal stadiul III
Buzunar pe fața anterioară a rectului	Rectocel
Anus incomplet descins, planșeu pelvian posterior coborât	Sdr. perineului descins
Unghi anorectal lărgit, anus deschis chiar în repaus	Incontinența anală
Prolaps rectal, dischinezii ale mușchilor puborectali	Ulcer rectal solitar

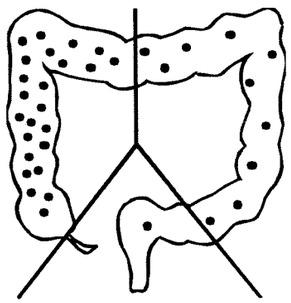


Fig. 1. Schema unui caz de constipație de transport la testul cu markeri radioopaci.

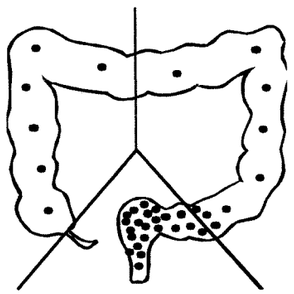


Fig. 2. Schema unui caz de constipație terminală (diskezie) la testul cu markeri radioopaci.

Manometria

Este o metodă care evidențiază contracțiile musculare la diverse nivele ale intestinului.

Manometria intestinului subțire

Este rezervată centrelor profilate pe motilitate gastrointestinală. Ea măsoară frecvența amplitudinii undelor de presiune produse prin contracția musculaturii netede parietale. Se realizează cu traductoare miniaturizate de presiune introduse cu o sondă la nivelul intestinal ce va fi investigat, cu balonașe de presiune sau, mai frecvent, prin utilizarea de catetere perfuzate cu apă și conectate la un manometru extern. Un grup de 8-10 catetere cu diametru de 0,8 mm, cu o deschidere laterală, este grupat în jurul unui miez, care alunecă de-a lungul unui fir ghid. Pentru a fi introdus, cateterul trebuie să fie flexibil și să nu aibă o grosime de peste 6 mm. Înregistrările de presiune se fac cel mai bine simultan, la diverse niveluri din stomac și intestin. În regiunea antroduodenală cateterele preiau informații de presiune de la distanțe de 1 cm, monitorizându-se presiunea de la 3-6 niveluri. În intestin se implantează tot 3-6 catetere, distanțate la cca 10 cm. Cateterele sunt conectate cu un traductor de presiune, căruia îi transmite variațiile presionale intraluminale, datorită faptului că sunt menținute sub presiune constantă de o pompă hidraulică, ce le asigură perfuzia continuă. Variațiile presionale produse de contracția intestinului sunt transmise prin sistemul de presiune constantă realizată de pompa hidraulică, la traductorul de presiune și înregistrate. Variațiile de presiune sunt fie înregistrate pe hârtie, spre a fi analizate manual, fie sunt memorizate de un calculator, care le poate reda pe un ecran și le poate analiza automat. Desigur, sunt înregistrate numai acele contracții care ocluzionează capătul cateterelor perfuzabile. Contracțiile care nu ajung în contact cu sistemul de presiune a cateterului nu vor fi înregistrate.

Pentru examinare este necesară o pregătire de 48 de ore constând în suprimarea factorilor medicamentoși ce se presupune că modifică motilitatea intestinală. Manometrul se introduce cu ajutorul unui endoscop, iar poziția este controlată radiologic. După 3 ore de înregistrare, pacientul ingeră un prânz test, apoi se urmărește traseul manometric postprandial pentru alte 2 ore.

Analiza manometrică presupune identificarea complexelor motorii migratoare, originea și propagarea lor, observarea caracterului lor. Se poate considera că există modificări patologice ale motilității, în prezența CMM, dacă: configurația și propagarea lor este alterată, există fâșii de activitate presională necoordonate, dacă presiunea necoordonată este prelungită (peste 30 de min), dacă prânzul nu induce aspectul manometric intradigestiv caracteristic (7).

În prezent se extinde metoda de măsurare ambulatorie a presiunii intestinale, ceea ce oferă informații pentru perioade de 12-24 ore.

Manometria colonului se realizează asemănător, dar cateterul se introduce cu ajutorul colonoscopului. Neajunsul constă în faptul că manoperele de pregătire a colonoscopiei pot modifica motilitatea intestinului gros (8). Alte tehnici, precum radiotelemetria sau manometria – cu ajutorul unui balonaș destins după ce a trecut pilorul și lăsat să coboare spre anus – permit înregistrarea contractilității în condiții ambulatorii. Nici una dintre aceste tehnici nu este însă foarte bine pusă la punct, iar rezultatele variază de la laborator la laborator. Traseele obținute au aspect extrem de variabil, iar contracțiile propagate de amplitudine mare (100-200 mmHg), apărând de cca 4 ori pe oră, nu sunt totdeauna evidențiate. De aceea este mai des utilizată, ca măsură a activității motorii, aria de sub curba de presiune. Astfel, se constată variațiile circadiene ale presiunii colonice (cu scăderea acesteia în cursul somnului și postprandial).

Manometria anorectală este foarte mult utilizată în practică, precum și în cercetare. Se înregistrează presiunea din diverse regiuni ale canalului anal și ampulei rectale și, simultan, activitatea electrică a sfincterului anal intern și extern. Se utilizează un cateter de polivinil prevăzut la capăt cu un balonaș gonflabil. Presiunea din balon reflectă complianța rectului. Simultan, se înregistrează activitatea electrică a sfincterelor anal intern și extern cu un electrod bipolar. Activitatea sfincterului anal intern apare ca oscilații regulate cu frecvența de 6-20/min. Activitatea sfincterului anal extern apare ca un șir de unde de înaltă amplitudine, denumite „*spike*-uri". Înregistrările se efectuează în condiții de repaus, în cursul contracției sfincteriene voluntare și în cursul senzației de defecație indusă de distensia balonașului intrarectal.

În mod normal, umflarea balonașului produce scăderea presiunii din canalul anal. Această relaxare se asociază cu creșterea presiunii la sfincterul anal extern. La dezumflarea balonașului, presiunea anală crește la valori superioare celei bazale, prin mecanism *rebound*. Dacă presiunea intraabdominală este crescută voluntar, se produce creșterea presiunii anale și a activității electrice a sfincterului anal extern.

Principalele modificări care se pot înregistra apar în tabelul IV.

Scintigrafia intestinală

Există de asemenea tehnici pentru intestinul subțire și gros (9).

Scintigrafia intestinului subțire

Factorii care ridică obstacole din punct de vedere tehnic sunt: pătrunderea alimentelor în intestin, care este variabilă și determinată de evacuarea gastrică (de aceea nu se poate calcula tranzitul intestinal fără măsurarea evacuării gastrice); chimul nu progresează prin intestin ca un bol, ci diferențiat: lichidele mai repede, solidele mai încet; este necesară fixarea markerului radioopac pe un material neabsorbabil, dar acesta implică riscul de a modifica mișcările fiziologice ale intestinului. Metoda cu materiale inerte constă în administrarea de particule marcate cu 150 μCi ^{99m}Tc, urmată de consumarea unui prânz test. Tranzitul intestinal se urmărește cu gammacamera, menținând subiectul în poziție culcată. Înregistrările se fac tot la 15 min pentru perioade de câte trei minute. Cu această metodă, timpul mediu de tranzit prin intestinul subțire este de cca 200 min.

Tabelul IV

Principalele modificări evidențiate la manometria și EMG anorectală

Modificare	Condiția patologică
Contracții scăzute ale sfincterului anal extern, activitate electrică normală	Neuropatia nervilor rușinoși
Presiune sfincteriană scăzută, activitate electrică circumferențială întreruptă	Traumatism obstetrical
Sfincterul intern se relaxează fără a induce contracția sfincterului extern	Senzație rectală alterată
Idem + tonus rectal redus, sfincterul extern nu se contractă	Leziuni ale segmentelor inferioare ale măduvei
Senzație rectală absentă, control conștient redus al sfincterului extern	Leziuni ale segmentelor superioare ale măduvei
Sensibilitate rectală crescută, complianță rectală scăzută, reacție intensă contractilă la distensie anală	Intestin iritabil
Contracții paroxistice ale sfincterului extern la defecare	Anism
Lipsa relaxării sfincterului intern la distensie rectală	Boala Hirschsprung
Presiuni bazale foarte mici presiunea anală crește puțin când crește presiunea abdominală	Prolaps rectal

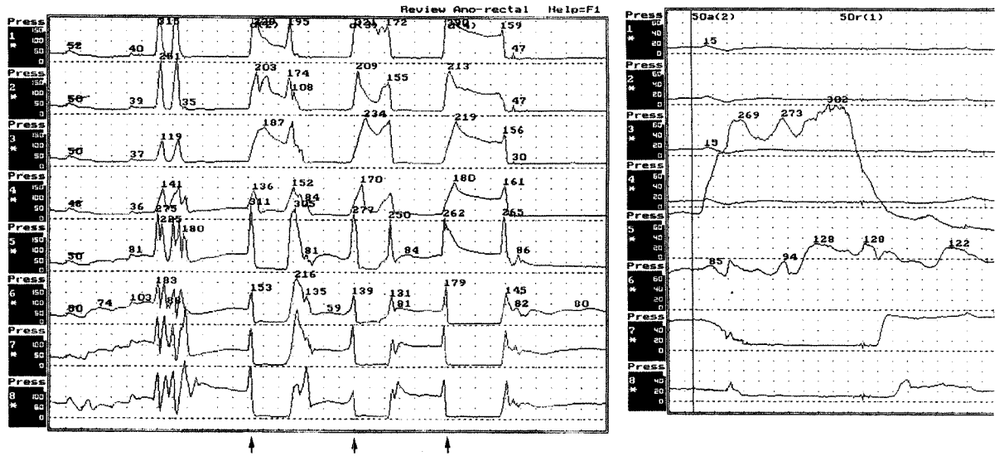


Fig. 3. Manometrie anorectală. Traseu normal:
a) contracție voluntară, reflectând presiunea sfincterului anal extern; b) reflex inhibitor anal.

Cu altă tehnică, timpul de tranzit al intestinului subțire variază de la 1,5 la 6 ore cu un prânz solid.

Se pot utiliza și tehnici bazate pe marcarea dublă a unui prânz alimentar: pentru solide se utilizează fibre alimentare marcate cu 100 μCi, ^{131}I, iar pentru lichide, 1 mCi de ^{99m}Tc-DTPA.

Valorile depind de varianta tehnică utilizată de fiecare laborator. Corelat cu testul respirator cu hidrogen, poate facilita diagnosticul diferențial dintre o diaree cronică motorie și una prin disbacterioză. În prima, tranzitul intestinal este scurtat, iar hidrogenul crește în aerul expirat; în al doilea caz, creșterea eliminării de hidrogen este mai rapidă decât evacuarea intestinală estimată scintigrafic.

Scintigrafia colonului

Este mult mai rar practicată. Pe de o parte există dificultăți tehnice (tranzitul colonic este în funcție de viteza de evacuare ileală sau pretinde intubarea colonului), pe de altă parte există metoda radiologică prin care se obțin, cu markeri radiopaci, valori fiabile pentru tranzitul total și segmentar. Totuși, s-au publicat diverse studii. De exemplu, se poate observa modul de evacuare a ileonului în colon, dacă se administrează fibre alimentare marcate cu ^{99m}Tc. După ce markerul s-a acumulat la nivelul ileonului, înregistrarea radioactivității pe colonul drept demonstrează încetinirea evacuării gastrice în constipația cu balonare față de martorii sănătoși.

De asemenea, se poate intuba colonul și se poate administra un marker radioizotopic transileal în colon. În continuare se observă viteza de pasaj spre colonul terminal, eventual modulată cu bisacodyl (stimulent al contracțiilor musculare). Markerii utilizați sunt fie ^{99m}Tc, mai ieftin, cu durata de înjumătățire scurtă sau ^{111}In, cu durata de înjumătățire medie. Markerii sunt legați de DTPA (acid dietilentriamin pentaacetic), care este inabsorbabil. Ca regiuni de interes sunt luate segmentele colonului. Este preferabil să se utilizeze două camere gamma, cu care să se înregistreze imagini simultane, anterior și posterior. Radioactivitatea înregistrată se calculează din media geometrică a valorilor obținute cu cele două camere. În general însă, scintigrafia de colon nu este aplicată în practica de rutină, fiind rezervată cercetărilor de fiziologie și farmacologie. S-au descris și tentative de a măsura unghiul anorectal cu un balonaș umplut cu lichid marcat radioactiv, ca alternativă la defecografie.

Testele respiratorii

Sunt teste moderne, utile în investigația diverselor boli gastrointestinale (10, 11). În mod indirect, testul respirator cu hidrogen permite evaluarea tranzitului orocecal, deci al porțiunii superioare a tubului digestiv. Principiul se bazează pe fermentarea în cec a hidraților de carbon care nu au fost absorbiți în stomac și intestin. Unul din produșii de fermentație indus de bacteriile anaerobe este hidrogenul. El se elimină prin flatusuri, dar o parte este eliminată în aerul expirat. Timpul dintre ingestia unui hidrat de carbon greu absorbabil și creșterea hidrogenului în compoziția aerului expirat reflectă viteza de tranzit de la gură la cec. Pentru test se folosește fie lactuloza, care nu se absoarbe, fie fasole gătită, care conține hidrați de carbon, de asemenea, neabsorbabili.

În mod curent se utilizează 10 g lactuloză, un dizaharid neabsorbabil (β-galactozido-fructoza), dizolvat în 100 ml de apă. Pacientul expiră apoi din 10 în 10 min timp de 3-4 ore într-un recipient conectat apoi la un detector chimic sau spectroscopic al concentrației de H_2 din aerul expirat. Creșterea peak-ului expirator de H_2 corespunde ajungerii lactulozei în cec, unde este degradată de flora bacteriană. Dacă în loc de un peak apar două peak-uri, înseamnă că există o fistulă colică (operatorie, neoplazică, ulceroasă, prin boală Crohn).

Dar variațiile individuale sunt mari, așa că modificări de mică amploare ale motilității nu pot fi puse astfel în evidență. Pentru a crește acuratețea examenului, se recomandă ca înainte cu o zi de efectuarea testului cu lactuloză să se realizeze un test respirator cu glucoză, pentru a constata o posibilă disbioză intestinală. Dacă aceasta există, se tratează și se repetă testul peste o lună. Dacă nu există disbioză intestinală, se recomandă testarea statusului de „producător de H_2". Se știe că 10-12% din populație conține în colon floră care nu produce H_2. Pentru aceasta se efectuează testul respirator cu lactuloză, dar în cantitate mai mică de 10 g.

Metoda este ușor acceptată de pacienți, fiziologică și rapidă. Ea este și ieftină, de îndată ce există dispozitivul de analiză a compoziției gazelor expirate. Pentru a preveni artefactele, se recomandă subiecților să nu fumeze înainte de test și să-și spele gura cu o soluție bactericidă, pentru a evita degradarea hidraților de carbon, cu producere de hidrogen, chiar în gură, în timpul ingestiei prânzului test. Nu se va consuma gumă de mestecat în cursul orelor în care se efectuează explorarea, deoarece acestea conține sorbitol și totodată provoacă hipersalivație – ambele fiind motive de accelerare a tranzitului, pot da rezultate fals patologice. Metoda poate fi utilizată pentru studiul motilității în diverse situații: la stres, în intestinul iritabil etc. și poate fi asociată cu alte metode, precum măsurarea evacuării gastrice prin scintigrafie sau cu studiul tranzitului colic cu markeri radioopaci.

Electromiografia intestinală

Desemnează înregistrarea potențialelor electrice la niveluri diferite ale mucoasei intestinale. De obicei se introduc electrozi intraluminali, pentru înregistrarea modificărilor de potențial electric de la nivelul mucoasei. Este foarte rar utilizată în practică, deoarece este laborioasă și, de obicei, informațiile oferite se pot obține și prin manometrie. Este utilă în diagnosticul inerției colice. Teoretic ar putea evidenția și tulburări de ritm intestinal, așa cum s-au evidențiat în stomac, dar practic astfel de modificări nu au fost încă descrise. O alternativă, rar utilizată, fiind invazivă, constă în introducerea de electrozi seroși, în cursul intervențiilor chirurgicale abdominale.

Bibliografie

1. Dumitrașcu DL, Grigorescu M, Grănescu S. Explorarea motilității intestinale. Infomedica 1996; 5: 6-9.

2. Dumitrașcu D, Badea G. Radiologia clinică a intestinului. București: Ed Med 1977.

3. Arhan P, Devroede G, Jehanini B și colab. Segmental colonic transit time. Dis Colon Rectum 1981; 24: 25-29.

4. Bruley des Varannes S, Galmiche JP. Colonic motility measurements. Motility 1990;12:12-15.

5. Denis J, Ganansia R, Puy-Montbrun T. Proctologie pratique, 4ème edition, Paris: Masson 1999.

6. Kamm MA. Motility and functional disorders of the large intestine. Curr Opinion Gastroenterol 1993; 9: 11-18.

7. Malagelada JR. Diagnostic methodology of small bowel motility disorders. In: MC Champion, RW McCallum. *Physiology, diagnosis and therapy in gastrointestinal motility disorders.* The Medicine Publ Fdn Oxford 1988; 81-90.

8. Snape WJ Jr. Investigation and diagnosis of colonic motility disorders. In: MC Champion, RW McCallum. *Physiology, diagnosis and therapy in gastrointestinal motility disorders.* The Medicine Publ Fdn Oxford 1988; 91-96.

9. Dumitrașcu DL, Cotul S. Scintigrafia secvențială intestinală. În Cotul S: *Scintigrafia secvențială în gastroenterologie.* Ed. Dacia Cluj. 1988; 78-87.

10. Lembke B. Current role of breath tests in gastroenterology. Z Gastroenterol 1996; 34, Suppl. 1: 46-53.

11. Dumitrașcu DL, Wienbeck M, Barnert J și colab. Testele respiratorii în diagnosticul gastroenterologic. Noutatea medicală. București 1997; 4: 36-40.

EXPLORĂRI BACTERIOLOGICE

Mircea Grigorescu

Explorarea bacteriologică a tractului digestiv este unul dintre mijloacele de investigație a sindroamelor diareice și malabsorbtive și beneficiază de numeroase posibilități și tehnici de investigație.

Explorarea bacteriologică fecală

Coprocultura

Aserțiunea lui Cattan (1960), conform căreia „cererea unei coproculturi a devenit un reflex clinic sistematic în prezența unei diarei acute sau cronice", deși respectată în practica curentă, tinde să fie revizuită.

În prezent se indică coprocultura în diareile acute febrile, cu produse patologice în scaun, cu tenesme sau accidente diareice ce survin după tratament cu antibiotice, în diareea călătorilor, diaree apărută la homosexuali, precum și în sindroame diareice cu durată de peste două săptămâni (1,2).

Pentru a limita numărul de explorări bacteriologice, care sunt costisitoare și necesită un laborator de microbiologie performant, s-au propus o serie de teste cu valoare de screening, pentru a selecta pacienții care au șanse maxime de a prezenta o coprocultură pozitivă. Prezența de polimorfonucleare (PMN) în coprocitogramă ar avea o astfel de valoare (3).

Cercetări efectuate pe un număr mare de cazuri au evidențiat faptul că, în prezența unor germeni cert patogeni și invazivi de tipul *Shigella,* PMN pot fi absente într-un procent important din cazuri. La pacienții cu diaree cronică, prezența PMN în materiile fecale reprezintă mai degrabă un indiciu al unei boli inflamatoare intestinale, decât al unei infecții (4).

Se propune, ca un test simplu, rapid și mai sensibil, detectarea unei proteine leucocitare: lactoferina fecală (5). Prezența sângerărilor oculte ar avea aceeași valoare ca și prezența leucocitelor.

Efectuarea unei coproculturi trebuie să respecte regulile clasice: utilizarea de scaun proaspăt, recoltare aseptică, însămânțare rapidă în interval maxim de două ore sau stocare la 4°C și plasare într-un mediu adecvat pentru transport (bulion tioglicolat pentru *Campylobacter* și mediu Cary-Blair pentru alți germeni patogeni intestinali), utilizarea unor medii de cultură variate, care să asigure înmulțirea germenilor prezumați.

În diareile cronice, valoarea coproculturii la un subiect cu stare imunologică nemodificată este limitată, cu excepția investigațiilor pentru *E. coli* enterotoxigen, care necesită izolare și serotipare. Detectarea unor factori endogeni predispozanți pentru producerea unei disbioze (aclorhidrie, stomac operat Billroth II, hipo- sau agamaglobulinemie) lărgește indicația examenului bacteriologic (6).

Limitele culturilor sunt reprezentate de necesitatea dotării laboratorului și timpul relativ lung pentru a obține rezultatele.

Identificarea toxinelor bacteriene

Se practică în principal în colita asociată tratamentului antibiotic, pentru detectarea citotoxinei B produsă de *C. difficile.*

Determinarea toxinelor termolabilă și termostabilă produse de *E.coli* nu este o explorare uzuală. Se impun tot mai mult tehnici imunologice de evidențiere a toxinelor bacteriene, în locul culturilor celulare.

Tehnici de amplificare genomică

Prin tehnici de amplificare genomică (PCR) se ameliorează în mod evident sensibilitatea și specificitatea diagnosticului bacteriologic, deschizându-se perspective noi în acest domeniu.

Tehnicile PCR permit nu numai identificarea agenților patogeni implicați – cu avantajul specificității, sensibilității și rapidității –, ci și determinări cantitative. În același timp, ele conferă posibilitatea de a preciza caracteristicile germenului identificat, de a evalua rezistența la medicamente, de a identifica genele care codifică producerea de toxine și au un aport important în studiile epidemiologice. Limitele sunt reprezentate de faptul că tehnica PCR nu poate face distincția între prezența germenilor viabili și a celor morți sau între infecția activă și cea latentă (4).

Noile tehnici de diagnostic molecular fac, de asemenea, posibilă identificarea de germeni noi, necultivabili, prin amplificarea secvențelor 16SrRNA, exemplul cel mai elocvent fiind identificarea și caracterizarea agentului etiologic al bolii Whipple.

Explorarea bacteriologică a intestinului subțire

Face apel la tehnici directe sau indirecte, care evidențiază activitatea metabolică bacteriană.

Tehnici directe

Jejunocultura rămâne „standardul de aur" pentru definirea stării bacteriologice a intestinului subțire, cu condiția recoltării printr-o tehnică corespunzătoare (tubaj protejat, sondă de aspirare-biopsie sau sondă Einhorn, cu spălare cu ser fiziologic steril, înainte de recoltare), utilizarea recoltărilor etajate și însămânțarea pe medii adecvate, în condiții de aero- și anaerobioză (4, 8).

Culturile sunt considerate sugestive dacă se evidențiază o densitate bacteriană > 10^3 germeni/ml și, mai ales, în condițiile prezenței de anaerobi; sunt definite ca evident patologice la o densitate de peste 10^5 germeni/ml (9).

Microscopia electronică de baleaj permite evidențierea bacterilor care aderă la suprafața mucoasei și care pot exercita, astfel, un efect direct asupra epiteliului (10,11).

Tehnici indirecte

Tehnici invazive

Evidențierea deconjugării sărurilor biliare în conținutul intestinului subțire prin tehnici cromatografice se bazează pe faptul că, în condiții fiziologice, întreaga cantitate de acizi biliari din conținutul intestinului subțire proximal se află sub formă conjugată, participând la procesul de formare micelară. În sindroamele cu populare bacteriană intestinală cu specii active asupra sărurilor biliare, o parte din acești compuși este deconjugată sub acțiunea enzimelor bacteriene, iar acizii biliari liberi sunt evidențiați prin cromatografie (în strat subțire, gaz-cromatografie) (12,13,14).

Tehnici de incubare in vitro – metoda presupune filtrarea aspiratului intestinal prin filtre Millipore, cu pori de 0,3 μ, care reține bacteriile și incubarea acestora în condiții de aero- și anaerobioză, în medii care conțin acizi biliari conjugați. Analiza mediului de incubație prin cromatografie în strat subțire, cu identificarea acizilor biliari liberi, atestă prezența florei bacteriene cu activitate de deconjugare a acizilor biliari conjugați (15).

Determinarea concentrației acizilor grași volatili cu lanț scurt (acetic, propionic, N-butiric, izovaleric, N-valeric) în conținutul intestinal, prin gaz-lichid cromatografie, constituie o mărturie indirectă a populării bacteriene enterale cu specii anaerobe (16).

Tehnici neinvazive

Malabsorbția vitaminei B_{12}, corectată după administrarea orală de antibiotice cu spectru larg pe cale orală (17).

Indicanuria cantitativă se bazează pe metabolizarea triptofanului sub acțiunea florei bacteriene, cu producerea de indican. Produsul final, indicanul, este determinat cantitativ în urină, printr-o metodă spectrofotometrică. Test lipsit de specificitate, fiind pozitiv și în sindroamele malabsorbtive, indicanuria poate fi utilizată ca test screening pentru selectarea subiecților care necesită explorări bacteriologice mai detaliate (18,19,20).

Teste expiratorii ale CO_2 și H_2

Teste expiratorii ale CO_2

Principiul testelor constă în administrarea unui produs endo- sau exogen marcat cu ^{14}C sau ^{13}C, care este metabolizat sub acțiunea florei bacteriene din intestinul subțire, cu producerea de CO_2, detectat în aerul expirat.

Se utilizează testele cu acizi biliari marcați și ^{14}C-xiloză. Testul cu *^{14}C-colil glicină* se bazează pe determinarea $^{14}CO_2$ în aerul expirat, după administrarea orală a produsului. Legătura amidică dintre grupul carboxil al acizilor biliari și cel aminic al glicinei este rezistentă la acțiunea enzimelor digestive, deconjugarea efectuându-se exclusiv sub acțiunea enzimatică bacteriană. Prin hidroliza bacteriană a colil-glicinei, glicina eliberată este absorbită și metabolizată, cu producere de $^{14}CO_2$, determinat în aerul expirat. Testul expirator este o măsură indirectă a amplorii procesului de deconjugare bacteriană a acizilor biliari, cantitatea de bioxid de carbon expirată fiind proporțională cu gradul metabolizării bacteriene de la nivelul intestinului subțire.

În condiții normale, aproape întreaga cantitate de colil-glicină marcată intră în circulația enterohepatică, prin absorbție activă ileală. O mică parte este pierdută în colon și este supusă activității bacteriene colice, astfel încât cantitatea de $^{14}CO_2$ în aerul expirat este redusă și apare tardiv.

În sindromul intestinului subțire contaminat, hidroliza colil-glicinei se produce în intestinul subțire și testul se corelează cu prezența speciilor bacteriene care deconjugă sărurile biliare, cu densitatea bacteriană și modificarea raportului glico/tauroconjugați, care exprimă creșterea circulației enterohepatice a acizilor biliari liberi rezultați din deconjugarea sărurilor biliare (21, 22,23).

Tratamentul pe cale orală cu antibiotice cu spectru larg sau corecția chirurgicală a cauzelor care stau la originea contaminării intestinului subțire corectează testul.

Rezultatele fals negative ale testului cu colil-glicină se pot înregistra la 30-40% din subiecții cu populare bacteriană cu specii inactive asupra sărurilor biliare (mai frecvent specii aerobe), în stări patologice însoțite de întârzierea evacuării gastrice, vărsături sau tratament anterior cu antibiotice (24).

Rezultatele fals pozitive se pot întâlni și în alte sindroame însoțite de malabsorbția acizilor biliari (postcolecistectomie, postvagotomie, boli sau rezecții ileale), în utilizarea terapeutică de agenți sechestranți ai acizilor biliari (25,26).

Discriminarea dintre sindromul intestinului subțire contaminat și malabsorbția acizilor biliari beneficiază de două posibilități: determinarea concomitentă a excreției fecale de ^{14}C (în sindromul disfuncției ileale sunt modificați ambii parametri); efectuarea secvențială a testului expirator $^{14}CO_2$ și a testului Se-HLAT, acesta din urmă investigând selectiv malabsorbția acizilor biliari (23,26).

Deși, în principiu, are aceeași valoare și aceleași limite ca și testul de încărcare orală (27), *testul expirator cu ^{14}C-xiloză,* utilizând o doză de 1g de xiloză marcată, cu scopul minimalizării cantității de xiloză care ajunge nedegradată în colon (28), reprezintă astăzi cel mai sensibil și specific test pentru diagnosticul populării bacteriene a intestinului subțire.

Utilizarea xilozei ca substrat este avantajoasă din mai multe puncte de vedere: xiloza este metabolizată de germeni gram negativi, aerobi, care reprezintă o cotă importantă a populației bacteriene intestinale; este absorbită în intestinul subțire proximal, cantitatea care ajunge la nivelul colonului fiind neglijabilă și constituie obiectul unei metabolizări endogene nesemnificative față de alte substraturi.

Considerând culturile obținute din sucul intestinal ca „standardul de aur" pentru diagnosticul sindromului intestinului subțire contaminat, sensibilitatea și specificitatea testului expirator cu ^{14}C-xiloză este de 90% (8), având avantajul neinvazivității, duratei scurte a testării (în condiții normale, la 30 și 60 de minute, iar în condiții de dismotilitate până la 180 de minute) și a obținerii imediate a rezultatului.

Teste expiratorii ale H_2

Sunt teste care permit aprecierea separată a activității metabolice a florei bacteriene intestinale față de activitatea metabolică a gazdei, deoarece eliminarea H_2 în aerul expirat este dependentă exclusiv de activitatea metabolică bacteriană (procesele metabolice la om nu produc hidrogen liber) (4). Au avantajul neinvazivității, simplității și prețului de cost redus.

Sursa majoră a producerii de hidrogen este reprezentată de substratul alimentar (hidrați de carbon) și glicoproteinele endogene (30).

Testul constă în administrarea unei substanțe fermentescibile (glucoză, amidon de orez) (31, 32, 33), cu urmărirea vârfului expirator al H_2. Determinarea se face fie cu ajutorul unui cromatograf polivalent, fie – mai simplu – printr-un gaz-cromatograf construit special pentru detecția hidrogenului și metanului. Testul se consideră pozitiv atunci când se înregistrează o creștere a H_2 în aerul expirat de ≥ 20 ppm, în primele două ore după administrarea substanței test. Un nivel bazal crescut al H_2 în aerul expirat se înregistrează în sindromul intestinului subțire contaminat, malabsorbția hidraților de carbon și tranzit intestinal accelerat (34, 35, 36). Pentru a minimaliza înregistrarea unor valori bazale înalte, nu se ingeră hidrați de carbon cu 12 ore înainte de test. Se preferă ca parametri ai populării bacteriene o creștere a nivelului H_2 bazal *(à jeun),* combinată cu o creștere după administrarea substanței test, cu două vârfuri: precoce, în primele 2-3 ore, datorită metabolizării bacteriene în intestinul subțire și un vârf tardiv și prelungit, dat de metabolizarea bacteriană la nivelul colonului. Diferențierea de malabsorbția hidraților de carbon se face prin constatarea, în

acest caz, a unui vârf tardiv și prelungit pe o perioadă de 3-6 ore (32, 34).

Rezultate superpozabile se obțin prin utilizarea testului expirator al hidrogenului, după administrare de D-xiloză.

Teste fals pozitive se înregistrează la subiecții cu evacuare gastrică rapidă și tranzit intestinal accelerat. Teste fals negative sunt prezente la subiecții care au primit anterior antibiotice pe cale orală sau la cei care nu sunt purtătorii unei flore bacteriene intestinale capabile să producă hidrogen (10% din populație) (37, 38, 39).

Rezultatele fals negative mai pot depinde de două surse potențiale de eroare:

- nivelul la care se produce staza intestinală și, în consecință, popularea bacteriană: testul expirator al H_2 este totdeauna patologic în cazul în care sediul este jejunul proximal și este normal la cei la care sediul este ileonul (40);
- tipul florei dominante izolate din intestinul subțire: pentru testul cu D-xiloză, germenii care metabolizează substratul sunt reprezentați de flora gram-negativă aerobă (41).

În comparație cu culturile intestinale, sensibilitatea testelor expiratorii, efectuate cu 80 g glucoză sau 10 g lactuloză, este de 62%, respectiv 66%, iar specificitatea de 83%, respectiv 44% (39).

Bibliografie

1. Robinson PK, Giannella RA, Taylor MB. Infectious diarrhea. In: MB Taylor ed. *Gastrointestinal emergencies.* Philadelphia: Lippincott – Williams Wilkins, 1996: 649-675.

2. Park S, Giannella R. Approach to the adult patient with acute diarrhea. In: R Giannella ed. *Acute infectious diarrhea.* Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 483-497.

3. Calubiran OV, Domenico P, Klein M, Cunha B. The significance of fecal leucocytes in infectios disease. Hosp Physician 1990; Feb: 56-62.

4. Tarr PI, Swrawicz CM, Clausen CR. Microbiologic studies. In: Yamada T et al eds *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott – Williams Wilkins Comp 1999; vol II, 2794-2810.

5. Choi SW, Park CH, Silva TM et al. To culture or not to culture: fecal lactoferin screening for inflammatory bacterial diarrhea. J Clin Microbiol 1996; 34: 928-932.

6. Fodor O, Dumitrașcu D. Enterocolita cronică. București: Ed. Med 1970: 124-144.

7. Leonard DGB, Traber PGH. Molecular biologic approach to the diagnosis of gastrointestinal diseases. In: Yamada T et al eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott – Williams Wilkins, 1999; vol II, 2628-2642.

8. Toskes PP. Bacterial overgrowth syndrome. In: WS Haubrich, F Schaffner, JE Berk eds. *Bockus Gastroenterology,* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp 1995: 1174-1182.

9. Donaldson RMJr. Normal bacterial population of the intestine and their relation to the intestinal function. N Engl J Med 1964; 270: 938-945; 994-1001.

10. Savage DC. Adherence of the normal flora. In: EC Boedeker ed. *Attachment of organisms to the gut mucosa.* Florida: CRC Press 1984: 3-10.

11. Suhr O, Danielsson A, Hörstedt P, Stenling R. Bacterial contamination of the small bowel evaluated by breath tests, ^{75}Se-labelled-homocholic-tauro acid and scanning electron microscopy. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 841-852.

12. Drasor BS, Hile MJ, Shiner M. The deconjugation of bile salts by human intestinal bacteria. Lancet 1966; I: 1237-1238.

13. Grigorescu M. Modalități de acțiune patogenetică a microflorei intestinale în enteropatiile cronice difuze. Teză de doctorat IMF Cluj, 1973.

14. Grigorescu M, Tăpălagă D, Dumitrașcu D. Patologia clinică a acizilor biliari. Cluj: Ed Dacia 1983: 1162-202.

15. Egger G, Kessler J. The Millipore filter test, a new test for diagnosis of bacterial bile salt deconjugation. In: P Back, W Gerok eds. *Bile acid in human disease.* Verlag – Stuttgart 1972: 215-219.

16. Chernov AJ, Doe WF, Gompertz G. Intrajejunal volatile fatty acids in the stagnant loop syndrome. Gut 1972; 13: 103-106.

17. Kingham JGC, Fairelough PD. Investigation of the small intestine. In: JJ Misiewicz, RE Pounder CW Venables eds. *Disease of the gut and pancreas.* Oxford: Blackwell Sci Publ 1987: 597-618.

18. Hamilton JD, Dyer NH, Dawson AM. Assessment and significance of bacterial overgrowth in the small bowel. Quest J Med 1970; 39: 265-285.

19. Dyer NH, Hawkins C. Blind loop syndrome. In: J Badenoch, B Brooke BN eds. *Recent advances in gastroenterology.* 2nd ed. Edinburgh 1972: 250-275.

20. Dumitrașcu D, Grigorescu M, Suciu A et al L'inducanurie quantitative chez les diarrhèiques. Ann Gastroénterol Hépatol 1979; 15: 89-93.

21. Froman H, Hofmann AF, Breath test for altered bile – acid metabolism. Lancet 1971; 2: 621-625.

22. Sherr HP, Sasaki Y, Newman A et al. Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath-analysis technic. N Engl J Med 1971 ; 285: 656-661.

23. Thaysen EH. Diagnostic value of the ^{14}C-cholylglycine breath test. Clin Gastrenterol 1977; 6: 227-245.

24. Parkin DM, O'Moore RR, Cussons DJ et al. Evaluation of the breath test in the detection of bacterial colonisation of the upper gastrointestinal tract. Lancet 1972; 2: 777-780.

25. Lenz K. An evaluation of the breath test in Chrohn disease. Scand J Gastroenterol 1975; 10: 665-671.

26. Lautenburg BH, Newcomer AD, Hofmann AF. Clinical value of the bile acid breath test. Mayo Clin Proc 1978; 53: 227-233.

27. Craig RM, Ehrenpreis ED. D-xylose testing. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 143-150.

28. King CE, Toskes PP, Spivey JC et al. Detection of small intestin bacterial overgrowth by means of a ^{14}C –D-xylose breath test. Gastroenterology 1979; 77: 75-82.

29. Levitt MD, Igelfinger FJ. Production and excretion of hydrogen in man. N Engl J Med 1989; 281: 122-127.

30. Perman JA, Modlers S. Glycoproteins as substrate for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora. Gastroenterology 1982; 83: 3388-393.

31. Metz G, Gasscell MA, Drasar BS et al. Breath – hydrogen test for small intestinal bacterial colonisation. Lancet 1978; 1: 688-689.

32. Kerlin P, Wong L, Harris B, Capra S. Rice flour, breath hydrogen and malabsorption. Gastroenterology 1984; 87: 578-585.

33. Rhoder JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test for small – bowel bacterial overgrowth. Scand J Gastroenterol 1979; 14: 333-336.

34. Perman JA, Modler S, Barr RG, Rosenthal P. Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. Gastroenterology 1984; 87: 1358-1363.

35. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. Gastroenterology 1988; 95: 982-988.

36. Scheppach W, Fabian H. Ahrens F et al. Effect of starch malabsorption on colonic function and metabolism in humans. Gastroenterology 1988; 95: 1549-155.

37. Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E et al. Alteration of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. Gut 1978; 19: 602-605.

38. King CE, Toskes PP. Comparison of the 1-gram ^{14}C-xilose, 10 gram lactulose-H_2 and 80 gram glucose H_2 breath tests in patients with small intestin bacterial overgrowth. Gastroenterology 1986; 91: 1447-1451.

39. Corazza GR, Menozze MG, Strocchi A et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Gastroenterology 1990; 98: 302-305.

40. Björnekle HA, Fausa O, Midtvedt T. Bacterial overgrowth in jejunal and ileal disease. Scand j Gastroenterol 1983; 18: 289-298.

41. Toskes PP, King CE, Spivey JC, Lorenz E. Xylose catabolism in the experimental rat blind loop syndrome. Gastroenterology 1978; 74: 691-697.

EXPLORĂRI PARAZITOLOGICE, MICOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ÎN AFECȚIUNI GASTROINTESTINALE

Monica Junie Plăian

Diagnosticul parazitologic

Asigură un diagnostic de certitudine, dar este pozitiv doar în perioada de stare a bolii.

Diagnosticul parazitologic direct

Urmărește evidențierea și identificarea de viermi adulți prin examen macroscopic și de larve, ouă sau chisturi și trofozoiți de protozoare, prin examen microscopic. Se realizează prin:

Examenul coproparazitologic permite evidențierea ouălor de helminți sau a chisturilor de protozoare. Se realizează prin efectuarea de preparate native în ser fiziologic sau în soluție Lugol (ouăle și mai ales chisturile sunt mai evidente, deoarece se colorează în brun) și de frotiuri colorate May Grunwald Giemsa, Heidenhain, Wheatley-Gomori. În pauciinfestații sunt necesare metode de concentrare: metoda Willis Hung, metoda Teleman (1).

Examenul lichidului duodenal și al bilei B, obținute prin sondaj duodenal, evidențiază trofozoiții de *Giardia* și sunt indicate în caz de examen coproparazitologic negativ. Trofozoiții sunt identificați prin particularitățile morfologice și mobilitatea lor. Examinarea microscopică se face în preparat nativ sau frotiu colorat May Grunwald Giemsa (3).

În giardioză și amibiază, diagnosticul pozitiv este asigurat de identificarea chisturilor, la examenul coproparazitologic sau a trofozoiților (forme vegetative), în sedimentul biliar. Chisturile se recunosc destul de ușor, prin dimensiuni și particularități morfologice. În eliminarea chisturilor, există perioade negative de 7-10 zile, motiv pentru care este necesară repetarea examenului coproparazitologic de 3-4 ori, la interval de 7-10 zile (2).

În ascaridoză, tricocefaloză, oxiurază, hymenolepiază, botriocefaloză, fasciolоză, trematodoze intestinale și schistosomiază, examenul coproparazitologic evidențiază – în preparate native – ouă cu aspect caracteristic.

Evidențierea de larve în materii fecale sau secreție duodenală asigură diagnosticul în strongyloidoză. Examenul microscopic poate decela larve neinfestante. În hipoinfestații, se folosesc metode de concentrare a larvelor (precedeul Boerman, metoda Harada-Mori). Coprocultura în plăci Petri cu cărbune animal este recomandată pentru creșterea numerică a larvelor și pentru diagnosticul diferențial față de ankylostomiază.

Examenul macroscopic constă în vizualizarea paraziților eliminați prin materii fecale, pe cale anală sau în cursul intervențiilor chirurgicale. În oxiurază, diagnosticul se poate stabili prin vizualizarea viermilor mici albi mobili, la nivelul pliurilor perianale sau pe suprafața materiilor fecale. Pentru diagnosticul teniazei se practică examenul macroscopic al proglotei, eliminate spontan sau prin purgație salină. Examinarea cu lupa servește la diagnosticul diferential al proglotelor de *Tenia saginata* și *Tenia solium*.

Tehnica Graham-scotch test (tehnica celofanului adeziv, metoda amprentei anale) se practică în oxiurază, teniaze, în care examenul coproparazitologic este frecvent negativ. Urmărește evidențierea ouălor existente la nivelul orificiului anal, depuse de femelele de oxiuri sau rezultate din spargerea ocazională a proglotelor de tenii, prin pasajul lor prin orificiul anal.

Biopsia mucoasei duodenale se realizează prin biopsie de intestin subțire (jejun) sau prin periaj citologic al duodenului, pe cale endoscopică (3).

Diagnosticul hematologic

Eozinofilia sangvină oferă un diagnostic orientativ în parazitoze. Hipereozinofilia este prezentă în helmintiaze, în faza de maturare a helminților intestinali (*Tenia, Hymenolepis, Tricocefal*), în faza tisulară a larvelor produse de helminți intestinali (*Ascaris, Ankylostoma, Strongyloides*), biliari (*Fasciola hepatica*), musculari (*Trichinella*).

Anemia constituie un alt element de orientare diagnostică. Poate apărea în perioada de stare a bolii sau în faza sa cronică, într-un număr restrâns de parazitoze (botriocefaloză, ankylostomiază).

Diagnosticul serologic

Este o modalitate alternativă de diagnostic în parazitoze. Permite determinarea anticorpilor specifici de specie și chiar a celor pentru un anumit stadiu evolutiv al parazitului.

Se folosesc următoarele reacții serologice: reacția de fixare a complementului, reacția de precipitare cu larve vii (tehnica Roth oferă rezultate pozitive la 10-20 de zile de la infestare cu *Trichinella spiralis*), imunoelecroforeza, contraimunelectroforeza, latex aglutinarea, hemaglutinarea pasivă. Tehnica imunofluorescenței și ELISA poate fi utilizată atât în diagnosticul serologic al infecției cu *Entamoeba histolytica, Echinococcus granulossus, Strongyloides stercoralis*, cât și pentru screening, studii epidemiologice, evaluarea postterapeutică (4). Metodele serologice pot da rezultate fals pozitive în helmintiaze, datorită reacției încrucișate cu alți nemathelminți.

Detectarea antigenelor parazitare se realizează prin tehnica ELISA, utilizând anticorpi policlonali și în laboratoare specializate în anticorpi monoclonali (1).

Diagnosticul micozelor

Diagnosticul micologic se realizează prin examenul microscopic direct al produselor patologice, cultivarea și identificarea fungilor și, uneori, prin diagnostic serologic.

Examenul microscopic direct constă în efectuarea de preparate microscopice din produsele patologice: fragmente biopsice în esofagite, gastrite; materii fecale în enterite, enterocolite. Se efectuează preparate native și frotiuri colorate Gram, albastru de India sau Giemsa, din materiile fecale. Elementele importante pentru diagnosticul orientativ microscopic sunt: prezența levurilor, a pseudohifelor, a hifelor adevărate și a conidiilor; mărimea și forma levurii; prezența capsulei; numărul de muguri și modul lor de atașare de celula-mamă (5).

Cultivarea și identificarea fungilor – manevrarea promptă a produselor proaspăt recoltate și adăugarea de antibiotice la produsele patologice sunt necesare pentru creșterea șanselor de izolare a fungilor patogeni. Se folosește mediul de transport Stuart. Este importantă selectarea mediilor de cultură, întrucât nu există un singur mediu adecvat pentru izolarea tuturor speciilor de fungi (6). Cultivarea și izolarea fungilor se face, uzual, pe mediul Sabouraud. Identificarea fungilor este relativ simplă, pe baza proprietăților morfotinctoriale și a proprietăților de cultură.

Proprietăți de cultură: după aspectul coloniilor, fungii pot fi diferențiați în două tipuri. Cei care produc colonii opace, cremoase sunt denumiți levuri, iar cei care produc colonii pufoase, ca vata, sunt cunoscuți sub numele de mucegaiuri. Un al treilea grup poate să se dezvolte ca levurile, când este cultivat la 37°C, și ca mucegaiurile, la 25-30°C. Acest fenomen de trecere dintr-o fază în alta este cunoscut sub denumirea de dimorfism (5).

Proprietăți morfotinctoriale: se evidențiază prin examinarea microscopică a culturii pure. Se efectuează preparate microscopice native, frotiuri colorate cu albastru de metilen, Gram, Giemsa. Pentru evidențierea detaliilor structurale, se utilizează mai frecvent una dintre următoarele colorații: PAS, Mallory, impregnare argentică. Evidențierea microscopică a formei, dimensiunii, culorii și aranjamentului sporangiosporilor sau conidiilor este utilă pentru identificarea fungilor. În frotiuri colorate cu albastru de metilen, Giemsa sau Gram se pot vizualiza pseudomicelii și celule levuriforme. *Candida* se colorează intens Gram pozitiv.

Testele biochimice sunt de asemenea utile, în special pentru identificarea levurilor. Întrebuințarea carbohidraților în procesele oxidative (de asimilare), fermentative, sau în ambele, este utilă la diferențierea speciilor (6).

Identificarea speciilor de *Candida* este posibilă prin: aspectul coloniilor dezvoltate pe mediul C.P.B. (cartof-morcov-bilă); testul filamentării în ser; metoda culturilor pe lamă; zimograma; auxonograma (fermentația și asimilarea zaharurilor) (7).

Identificarea fungilor prin imunofluorescență (IF) și teste enzimatice (Fungiscreen) permite screeningul rapid al produselor patologice și identificarea rapidă (8). Tehnica imunofluorescenței reprezintă cea mai eficientă metodă pentru detectarea antigenelor fungice în culturi, puroi,

exsudate, sânge, țesuturi și L.C.R., dar nu și în spută și în secțiuni tisulare (9).

Antifungigrama

Testarea sensibilității la antimicotice este necesară datorită apariției tulpinilor rezistente la unul sau mai multe antifungice. Se poate realiza prin metoda diluțiilor seriate sau metoda difuzimetrică (10).

Diagnosticul serologic în micoze

Diagnosticul infecțiilor micotice nu poate fi întotdeauna stabilit prin examenul histologic și prin cultivare. În astfel de situații, metodele serologice pot fi utile. O reacție serologică pozitivă, cu un titru de anticorpi mai mare de 1/32 poate fi semnificativă pentru diagnostic. Titruri de anticorpi mai mici sau egale cu 1/32 pot indica debutul unei infecții, o reacție încrucișată sau pot fi anticorpi reziduali de la o infecție anterioară. Diagnosticul este frecvent stabilit printr-un singur test serologic: reacția de fixare a complementului; teste de imunodifuziune (ID), ELISA și RIA *(radio-imunoassay antigenemia)* sunt folosite în laboratoarele specializate, la pacienți cu candidoză invazivă (4,11).

Diagnosticul infecțiilor virale

Gastroenteritele virale sunt produse de *Rotavirusuri, virusul Norwalk și Norwalk-like, Caliciviridae, Astroviridae, Adenovirusuri* enterice, adenovirusuri 40,41, Coronavirusuri. Există puține dovezi pentru incriminarea enterovirusurilor în producerea gastroenteritelor (1). Diagnosticul gastroenteritelor virale nu este obligatoriu, datorită absenței terapiei antivirale, utilizarea uzuală a terapiei suportive și absența complicațiilor severe. Necesită o baterie de teste de diagnostic, costisitoare.

Recoltarea, conservarea și transportul produselor patologice

Produsele patologice optime pentru izolarea virusurilor sunt materiile fecale. Tampoanele rectale sunt inferioare materiilor fecale, dar pot fi utilizate pentru izolarea enterovirusurilor. Este necesară prelucrarea imediată sau menținerea pe un mediu de transport cu antibiotice (12). Izolarea virusurilor din sânge este recomandată în infecțiile cu enterovirusuri (13,14). Produsele patologice trebuie recoltate cât mai curând, de la debutul infecției, pentru a crește probabilitatea izolării virale. Produsele patologice trebuie păstrate la 40°C sau congelate.

Izolarea și identificarea virusurilor se poate realiza pe culturi de celule, animale de laborator sau oul embrionat.

Culturile de celule pot fi culturi primare, linii celuare diploide și linii celulare stabilizate. Diferă prin sensibilitatea față de anumite virusuri. Durata de incubație este variabilă, în funcție de virus și de cultura de celule folosită, fiind în medie de 2 săptămâni. Cultivarea virusurilor are o sensibilitate și o specificitate crescute și este posibilă identificarea virusurilor în cultură; determină un diagnostic tardiv (15).

Detectarea și identificarea virusurilor se pot realiza prin urmărirea leziunilor produse de virus în culturile de celule (ECP). Unele virusuri nu induc ECP sau induc un ECP minor, motiv pentru care detectarea lor necesită pasaje repetate. Microscopia electronică prin colorație negativă este o metodă simplă și rapidă, care evidențiază virusul în supernatantul culturilor celulare și permite identificarea grupului de virus din care face parte virusul izolat. Identificarea biochimică permite diferențierea rhinovirusurilor acid labile, de enterovirusuri. Identificarea completă a izolatelor, inclusiv a serotipurilor, este posibilă prin reacții serologice, cu seruri antivirale standard. Cel mai specific test pentru majoritatea infecțiilor virale este seroneutralizarea, dar se practică doar în laboratoarele specializate și oferă rezultate tardive. Reacția de fixare de complement poate fi utilizată într-o diversitate de infecții virale, dar este o metodă cu sensibilitate scăzută și nu pot fi testate serurile cu proprietate de autofixare. Este înlocuită, în special, cu teste moderne imunoenzimatice (ELISA, imunoperoxidaza), imunofluorescența (IF), testări radioimune (RIA) (16).

Rotavirusurile se cultivă pe culturi primare de maimuță *cynomolgus*. Identificarea virusului în cultură se realizează prin ME, IF și hemaglutinare prin imunoaderență, dar izolarea nu se utilizează în mod curent. *Virusurile Norwalk, Norwalk-like* și *Calicivirusurile* umane nu se pot izola pe culturi de celule, iar *Astroviridaele* se cultivă greu (1,16).

Adenovirusurile: deși au fost considerate necultivabile, este posibilă cultivarea lor pe linia celulară 293. Adenovirusurile 40 și 41 se pot izola pe linia celulară 293 și pe celule Hep-2 (17). Izolatele sunt identificate prin IF, RFC, care detectează antigenele de grup. Pentru identificarea serotipurilor se folosesc reacții de HI sau SN. Caracterizarea ADN-ului viral prin ADN hibridizare permite precizarea subgrupului.

Enterovirusurile pot fi izolate pe: culturi primare de rinichi de maimuță (PMK); celule diploide fibroblastice (HDF); linia celulară Hep2, celule fibroblastice M2C5; celule BGM (v. Coxackie B) (18,19).

V. Coxsackie A se izolează uzual prin inocularea la șoricei nou-născuți. Produce paralizie flască, la 3-8 zile. *V. Coxsackie B* produc paralizie spastică, la 5-14 zile. Identificarea necesită SN cu antiseruri specifice multiple (18). V. Coxsackie A pot fi izolate, în prezent, pe celule RD (20), celule fibroblastice de plămân de embrion uman, celule amniotice umane. Efectul citopat apare la 3-6 zile pentru v. poliomielitice și la 5-14 zile pentru v. Coxsackie. Identificarea izolatelor virale și a serotipurilor se face prin IF sau SN, dar costul ridicat și rezultatele tardive limitează aplicabilitatea lor (15).

Virusul hepatitei A (enterovirus 72) se poate cultiva pe culturi primare de rinichi de maimuță verde africană, dar nu se detectează la primul pasaj, motiv pentru care izolarea nu este o metodă corespunzătoare de diagnostic.

Detectarea virusurilor sau a antigenelor virale în produse patologice permite un diagnostic rapid, în câteva ore sau o zi. Permit identificarea virusurilor greu cultivabile Sunt accesibile și se utilizează:

- microscopia electronică (ME) și imunoelectronomicroscopia (IEM), pentru detectarea și identificarea rotavirusurilor, adenovirusurilor enterice, a v. *Norwalk-like;* rotavirusurile au fost descoperite prin ME și au fost identificate prin IEM (21);
- tehnici imunologice: IF, imunoperoxidaza, ELISA (22);
- tehnici moleculare, de amplificare a genomului viral: *polimerase chain reaction* (PCR) oferă rezultate corespunzătoare în diagnosticul infecțiilor cu adenovirusuri, HIV, HCV;
- caracterizarea genomului viral prin ADN hibridizare (23).

Detectarea rotavirusurilor în materiile fecale este posibilă prin imunodifuzie, ELISA *(Rotazyme immunoassay)* și latex-aglutinare, RIA. Pentru confirmarea diagnosticului, mai ales la nou-născuți, se preferă teste blocking ELISA (22). Evidențierea virusurilor Norwalk și *Norwalk-like* în materiile fecale, prin IEM, este metoda de referință. Recent, au fost introduse tehnici imunoenzimatice. Calicivirusurile umane și *Astroviridaele* se evidențiază în filtrat de materii fecale, prin ME (24). Adenovirusurile enterice pot fi detectate în filtrat de materii fecale, prin ME sau ELISA (17).

A fost dezvoltat un test comercial pentru detectarea ARN-ului enteroviral în LCR (18). S-a perfecționat, recent, o tehnică experimentală de detectare a virusului hepatitei A în filtrat de materii fecale, prin ADN-hibridizare, cu ajutorul anticorpilor monoclonali (23).

Diagnosticul serologic este singura posibilitate diagnostică, în unele cazuri, dar oferă rezultate tardive. Necesită probe duble de ser. Sunt posibile reacții încrucișate. Se folosesc reacția de seroneutralizare (SN), hemaglutinoinhibare (HI), RFC, IF, ELISA, RIA.

Diagnosticul serologic al enteritelor cu rotavirusuri se realizează prin RFC și ELISA, în enteritele produse de virusurile Norwalk și *Norwalk-like* se poate face prin IEM, *RIA-blocking test* și imunoaderență (15). În enteritele adenovirale, diagnosticul serologic efectuat prin SN, RFC are un rol secundar în diagnostic. Diagnosticul serologic al infecțiilor enterovirale, prin RFC, SN, EIA nu se practică, datorită numărului mare de serotipuri și a reacțiilor încrucișate (1). Se poate folosi în cazul izolării virusului sau al unor izbucniri epidemice (15). Uzual, diagnosticul hepatitei A se stabilește prin diagnostic serologic, prin detectarea Ig M, prin teste EIA, RIA; diagnosticul hepatitei E este posibil prin ELISA, care rămâne o metodă experimentală, de diagnostic serologic.

Bibliografie

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM. Schreckenberger, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, fifth Edition Lippincott-Raven Publishers, 1997; Chap 19: 983-1056; Chap 21: 1202-1226.

2. Shetty N, Brabhu T: Evaluation of faecal preservation and staining methods in the diagnosis of acute amoebiasis and giardiasis. J Clin Pathol 1988; 41: 694-699.

3. McHenryR, Bartlett MS, Lehman GA, O'Conner KW. The yield of routine duodenal aspiration for *Giardia lamblia* during esophagogastroduodenoscopy. Gastrointest Endosc 1987; 33: 425-426.

4. Wreghitt and P. Morgan: ELISA in the clinical microbiology laboratory. Wreghitt and P. Morgan Capner eds 1990; 262-284.

5. Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D: Traité de mycologie médicale. Payot Lausane eds, 1984; Chap 3: 29-40.

6. Edwards JEJ: Candida species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R ed. *Principles and practice of infectious diseases.* New York NY: Churchill Livingstone 1995; 2289-2306.

7. Yarrow D, Meyer SA. A proposal for the amendment of the diagnosis of the genus Candida. Berkhout nom. Cons. Int J Syst Bacteriol 1978; 28: 611-615.

8. Kaufman L, Standard P. Immuno-identification of cultures of fungi pathogenic to man. Curr Microbiol 1978; 1:135-140.

9. Kaplan W. Practical application of fluorescent antibody procedures in medical mycology. In: *Proceedings of the Third International Symposium on Mycoses.* Washington DC: Scientific Publ Pan American Health Organisation 1975; 304: 178-186.

10. Holt RJ. Laboratory tests of antifungal agents. J Clin Pathol 1975; 28:767-774.

11. Longbottom JL and Pepys J. Diagnosis of fungal diseases. Oxford: Blackwell Scientific Publications 3rd ed 1975; 99-128.

12. Johnson FB. Transport of viral specimen. Clin Microbiol Rew 1990; 3: 120-131.

13. Leibotz-Emory S, Hutoon CJ, Hourse RF Jr, Smith TF. Recovery of viruses from tree transport media incorporated into culturettes. Arch Pathol Lab Med 1981; 105: 436-437.

14. Prather SL, Dagan RR, Jenista JA et al. The isolation of enteroviruses from blood: A comparison of four processing methods. J. Med Virol 1984; 14: 221-227.

15. Prather SL, Jenista JA, Menegus MA et al. The isolation of nonpolio enteroviruses from serum. Diagn. Microbiol Infect Dis 1984; 2:353-357.

16. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Review of Medical Microbiology. Lange medical Book 17th Edition, 1987; 433-440, 493-499, 514-516.

17. Roberts B. Richard. Infectious Diseases, Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. Chicago, London eds: Year Book Medical Publishers Inc. 1986; 126-127.

18. Takiff HE, Straus SE Garon CF. Propagation and in vitro studies of previously noncultivable enteral adenovirus in 293 cells. Lancet 1981; 2:832-834.

19. Melnick JL, Wenner HA, Phillis CA. Enteroviruses. In: Lennette E.H, Schmidt NJ eds. *Diagnostic Procedures for viral, Rickettsial and Chlamidia Infections.* Washington, DC, 5th ed American Public Health Association eds 1979; 471-534.

20. Menegus MA, Hollick GE. Increased efficiency of group B coxsackievirus isolation from clinical specimens gy use of BGM cells. J. Clin Microbiol 1982; 15: 945-948.

21. Schmidt N.J, Ho Hh, Lennette E.H. Propagation and isolation of group A coxsackievirus in RD cells. J. Clin Microbiol 1975; 2: 183-185.

22. Chudzio T, Kasatiya S, Irvine N et al: Rapid screening test for the diagnosis of rotavirus infection. J Clin Microbiol 1989; 27:2394-2396.

23. Christy C, Vosefski D, Madore HP: Comparison of three enzyme immunoassay to tissue culture for the diagnosis of rotavirus gastroenteritis in infants and young children. J Clin Microbiol 1990; 28:1428-1430.

24. Chapman NM,Tracy S, Gauntt CJ et al: Molecular detection and identification of enteroviruses using enzymatic amplification and nucleic acid hybridization. J Clin Microbiol 1990; 28:843-850.

25. Dolin R, Reichman RC, Roessner K et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. J Infect Dis 1987; 146: 184-189.

26. Goldsmith R, Yarborough PO, Reyes GR et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis oh acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. Lancet 1992; 339:328-331.

BIOPSIA INTESTINALĂ

Mircea Grigorescu

În ciuda progreselor înregistrate în tehnicile de investigație funcțională ale intestinului subțire și în domeniul achizițiilor de imagini, care fac posibilă utilizarea unor teste de explorare sensibile și specifice, examenul histologic rămâne „standardul de aur" pentru diagnosticul afecțiunilor intestinului subțire.

Biopsia intestinului subțire

Căi și dispozitive de biopsie

Biopsia se poate realiza pe trei căi:

- endoscopică superioară, pentru bulb, porțiunea a II-a și a III-a a duodenului (duodenoscopie) și jejunul proximal (jejunoscopie);
- endoscopică, prin colonoscopie totală și ileoscopie, pentru ileonul distal;
- prin biopsie „oarbă" a intestinului subțire, cu ajutorul unor dispozitive speciale.

Biopsia oarbă a intestinului subțire a fost introdusă simultan de Royer (1955) și Margot Shiner (1956), care au utilizat în acest scop un aparat de biopsie gastrică de tip Wood, cu fir metalic central (1). În anii următori, Shiner a extins utilizarea tehnicii pentru explorarea jejunului în boala celiacă, boala Crohn și alte sindroame malabsorbtive. Ulterior, au fost concepute și introduse în practică multiple dispozitive care permit biopsia mucoasei intestinale prin tehnici de secțiune, prin acționarea de către un resort a unui cuțit circular, sau prin tehnici de aspirație-biopsie: Crosby-Kugler (1957), Watson (2) Henning (1959), Quinton (1960) (3), Dumitrașcu (1961) (4). Aparatele care se bazează pe tehnica aspirație-biopsie permit și recoltarea de suc intestinal pentru determinări biochimice, imunologice, bacteriologice, iar cele mai multe dispozitive permit, de asemenea, recoltarea de biopsii multiple etajate (5).

Există și dispozitive pentru uz pediatric.

Dezavantajele principale sunt reprezentate de timpul îndelungat cerut de biopsierea oarbă prin cele mai multe aparate, necesitatea controlului radiologic pentru poziționarea sondei (sub unghiul lui Treitz sau la diferite alte niveluri) și, uneori, imposibilitatea obținerii biopsiei. Utilizarea unor prokinetice (metoclopramid injectabil) și a unor sonde ghidabile (Medi Tech) a scurtat considerabil timpul necesar biopsierii (6).

Indicații

Biopsia intestinală se practică:

- în scop diagnostic, pentru precizarea substratului lezional al afecțiunilor intestinale care evoluează cu diaree sau malabsorbție;
- pentru urmărirea restaurării morfologice a mucoasei intestinale după instituirea unor măsuri terapeutice corespunzătoare (enteropatie glutenică, boală Whipple etc.);
- pentru dozări enzimatice (carența dizaharidazică);
- în scopul examinărilor histochimice sau histoimunochimice;
- în scop de cercetare în anumite boli intestinale, care prezintă aspecte patogenetice încă incerte.

Contraindicații

Contraindicația principală este reprezentată de prezența unui sindrom hemoragipar. Se va testa

totdeauna timpul de protrombină, se va efectua numărarea trombocitelor la pacienții cu sindrom de malabsorbție sau afecțiuni hepatice și se va verifica dacă există istoric de sângerări la traumatisme minore sau la extracții dentare. Se întrerupe administrarea de aspirină și antiinflamatoare nesteroidiene cu câteva zile înainte de efectuarea biopsiei intestinale (7).

Condiții tehnice

Pentru a se obține un rezultat interpretabil, este necesară respectarea unor reguli în obținerea și prelucrarea materialului bioptic:

- recoltarea din porțiunea a treia sau a patra a duodenului, pentru a evita zona cu glande Brunner, în care vilozitățile sunt mai puțin înalte sau, preferabil, de dincolo de unghiul duodenojejunal (7);
- recoltarea unui material suficient ca mărime și a unor probe suficiente numeric, etajat, în special în afecțiunile care pot evolua cu afectare parcelară intestinală;
- orientarea corectă a materialului recoltat, pe un substrat solid, înainte de fixare, astfel încât specimenul să poată fi secționat perpendicular pe suprafața mucoasei, pentru a se putea recunoaște structurile fundamentale (vilozități, cripte, lamina propria, musculara mucoasei); pentru orientare se poate folosi un microscop de disecție sau lupa de mână;
- fixare corectă (fixarea cu formol este tot mai rar folosită, în favoarea fixării cu soluții Bouin sau Hollande, care prezervă mai bine mucoproteinele și permit o mai bună apreciere a detaliilor nucleare, cu importanță în diagnosticul proceselor displazice și al cancerului);
- înglobare în parafină;
- secționare corectă, pentru a se obține secțiuni seriate perpendiculare pe suprafața mucoasei;
- utilizarea unor colorații corespunzătoare; se indică o tehnică standardizată, care implică examinarea a șapte lame, ce conțin secțiuni seriate: cinci colorate cu hematoxilină-eozină, una cu acid periodic Schiff (PAS) ca test screening pentru boala Whipple și infecția cu *Mycobacterium avium intracellularae* și o colorație tricrom pentru evidențierea colagenizării și identificarea *Giardiei lamblia.*

Se consideră că o secțiune histologică reprezentativă, pe care se pot face aprecieri valide, trebuie să conțină câteva vilozități și glande Lieberkühn secționate în plan vertical, mucoasa în întregime, inclusiv musculara mucoasei și suprafața epitelială (7,8,9).

Mijloace de examinare

Examenul cu microscopul de disecție sau lupa de mână permite aprecierea conservării arhitecturii mucoasei, prin recunoașterea vilozităților de înălțime normală, cu aspect digitiform, și a rețelei vasculare în axul vilozitar. În modificările de tip atrofic se evidențiază trei tipuri: mucoasă plată, în întregime netedă, prin care transpare desenul vascular dezorganizat; mucoasă plată, cu aspect mozaicat, a cărei suprafață este brăzdată de șanțuri puțin adânci, care divizează mucoasa în arii hexagonale sau rotunde; mucoasă cerebriformă cu aspect asemănător cu cel al circumvoluțiunilor cerebrale (10).

Examenul histologic clasic presupune cunoașterea morfologiei normale a mucoasei (11,12,13). Se consideră că existența a cel puțin patru vilozități normale indică o structură normală a mucoasei intestinale (4), deși trebuie menționat și faptul că îndeplinirea acestui deziderat nu exclude prezența leziunilor focale.

Se evaluează vilozitățile (formă, dimensiuni, densitate), epiteliul vilozitar, axul vilozitar, glandele Lieberkühn, corionul mucoasei și musculara mucoasei.

Examenul epiteliului de suprafață apreciază forma și înălțimea celulară, marginea în perie, aspectul și topografia nucleilor, orientarea celulară față de membrana bazală, prezența unor leziuni necrotice, numărul de limfocite intraepiteliale (normal 10-30/100 celule epiteliale) (15).

Examenul laminei propria trebuie să precizeze prezența sau absența infiltratului inflamator, calitatea și densitatea sa.

Examenul glandelor Lieberkühn evaluează conservarea structurii, profunzimea, elementele celulare (celule epiteliale, caliciforme, Paneth, enterocromafine) și evaluează indicele mitotic. Raportul normal vilozitate/criptă este de 3-5/1.

Examenul microscopic electronic este necesar într-un număr limitat de cazuri (evidențierea agentului etiologic în boala Whipple), fiind utilizat mai mult în scopul cercetării.

Microscopia electronică în baleiaj permite o analiză de detaliu a suprafeței epiteliale și a relației cripte-vilozități (16).

Examinările histochimice, histoenzimatice și histoimunologice și dozările enzimatice completează examenul morfologic, permițând obținerea unor date mai precise despre substratul lezional sau mecanismele patogenetice implicate.

Tipuri lezionale

Modificări vilozitare

Se înregistrează trei aspecte particulare (17):

- atrofie vilozitară totală sau subtotală, caracterizată prin absența vilozităților sau înălțime sub 150 μ;
- atrofie vilozitară parțială, cu înălțime cuprinsă între 150-300 μ;
- anomalii variabile vilozitare.

Prin termenul de *„anomalii sau modificări variabile"* se înțelege prezența unor aspecte variabile la diferiți subiecți sau chiar la același subiect pentru aceeași boală, care se poate manifesta foarte diferit, de la atrofie vilozitară, la modificări ușoare/moderate sau chiar vilozități normale, uneori, dar neobligatoriu asociat cu trăsături histologice specifice, care pot sugera diagnosticul (18).

Modificări glandulare

Constau în hiperplazie glandulară, hipoadenie (asociată de obicei cu leziuni inflamatoare severe sau modificări de tip hipo/aregenerativ de tip hipoplastic-atrofic), distorsionarea arhitecturii criptelor, criptabcese.

Modificări inflamatorii

Pot fi nespecifice sau specifice.

Modificările nespecifice constau în prezența infiltratului celular inflamator, congestie, edem, asociat sau nu cu fibroză, realizând trei varietăți, în funcție de topografia procesului inflamator: jejunită superficială (vilozitară), interstițială (profundă) sau difuză (19).

Modificările specifice se întâlnesc în tuberculoză, boala Crohn, sarcoidoză, histoplasmoză.

Modificări histologice specifice pentru anumite afecțiuni sunt prezente în boala Whipple, sprue colagen etc.

Modificări reactive sau nespecifice

Constau în hiperplazia celulelor caliciforme, în circumstanțe variate sau modificări nespecifice induse de traumatismul bioptic sau nerespectarea normelor tehnice de pregătire a materialului pentru examinare.

Aportul diagnostic al biopsiei intestinale

Capitolele de patologie analizează sistematic modificările morfologice cu semnificație diagnostică și problemele de diagnostic diferențial morfologic. Modalitățile de reacție a mucoasei intestinale sunt limitate, aceleași modificări morfologice fiind întâlnite în circumstanțe foarte variate. De aceea, biopsia intestinală, cu excepția unor cazuri puțin numeroase, nu are un tablou histologic caracteristic. Examenul morfologic trebuie judecat în context clinic și eventual în dinamică, sub tratament, pentru a se putea stabili un diagnostic cert.

Existența unor boli cu leziuni parcelare: boala Crohn, limfangiectazia, amiloidoza, infestațiile parazitare, limfoamele, enterita eozinofilică (20), face necesară recoltarea de biopsii multiple.

Modificările histologice se pot sistematiza în câteva mari categorii, care pot orienta diagnosticul, limitând astfel risipa inutilă de mijloace diagnostice (7,8,9):

Leziuni de atrofie vilozitară severă cu hiperplazia criptelor – au valoare diagnostică doar în context clinic și terapeutic:

- enteropatia glutenică;
- sprue refractar (21).

Leziuni de atrofie vilozitară cu valoare diagnostică

- sprue colagen, caracterizat prin existența unui strat de colagen subepitelial cu grosimea de peste 15 μm, adică diametrul a două hematii (9);
- sprue hipogamaglobulinemic, care poate îmbrăca trei aspecte: aspect atrofic al mucoasei, cu lipsa plasmocitelor, în lamina propria (în sindromul de imunodeficiență comună variabilă); hiperplazie limfoidă nodulară benignă; sau un aspect mixt de hiperplazie limfoidă, intricat cu anomalii vilozitare variabile.

Modificări variabile ale vilozităților, fără valoare diagnostică certă (sunt necesare analiza contextului clinic și uneori proba terapeutică):

- sindromul intestinului subțire contaminat – subiecți rezidenți în țări în curs de dezvoltare;
- sindromul Zollinger-Ellison;
- sprue tropical;
- boala grefă contra gazdă.

Modificări variabile ale vilozităților, cu prezența unor trăsături histologice specifice, care permit diagnosticul:

- boala Whipple;
- leziuni granulomatoase: boala Crohn duodenală cu mucoasă atrofică, infecția cu *Mycobacterium avium,* sarcoidoza;
- gastroenterita eozinofilică;
- limfangiectazia intestinală;
- imunodeficiența comună variabilă;
- limfomul intestinal primar cu malabsorbție.

O problemă particulară o ridică diagnosticul diferențial dintre enteropatia glutenică și boala Crohn duodenală, cu mucoasă atrofică și absența granuloamelor sau a celulelor gigante; pentru enterita regională, în acest caz pledează modificările de tip inflamator acut cu prezența de PMN, existența criptabceselor și modificările destructive ale glandelor.

Afecțiuni intestinale rare cu tablouri variabile:

- *cu atrofie vilozitară și trăsături histologice nespecifice:*
  - alergia la proteine alimentare;
  - kwashiorkor;
  - enteropatie familială cu leziuni de atrofie vilozitară și hipoplazie a criptelor;
- *modificări vilozitare variabile și trăsături histologice specifice:*
  - macroglobulinemia Waldenström (conglomerate de macroglobuline în lamina propria);
- *modificări vilozitare variabile și trăsături histologice nespecifice:*
  - deficit de vitamina B_{12} și/sau acid folic (macrocitoză epitelială, reversibilă sub tratament) (18,19);
- *morfologie vilozitară normală, dar cu trăsături histologice specifice:*
  - abetalipoproteinemia (celule absorbtive vacuolizate, pline cu grăsimi);
  - boala cronică granulomatoasă nespecifică;
  - amiloidoza;
  - boli de stocaj;
- *modificări întâlnite la subiecți imunosupresați cu infecții oportunistice grave, cu trăsături histologice specifice:*
  - strongiloidoză;
  - criptosporidioză;
  - candidoză;
  - infecții cu *Cytomegalovirus;*
  - infecții cu *Isospora belli;*
  - infecții cu *Mycobacterium avium intracellularae.*

Având ca punct de plecare clasificarea pe tipuri lezionale, elaborată de Marsh pentru enteropatia glutenică (22), se poate imagina un ghid orientativ de diagnostic histologic, care restrânge substanțial posibilitățile de diagnostic diferențial.

Tipul 1 și 2: infiltrație limfocitară epitelială cu sau fără hipertrofia criptelor:

- enteropatia glutenică;
- enteropatia tropicală;
- cauze infecțioase (giardiază, criptosporidioză, infecții virotice: virusul *Norwalk);*
- enteropatia în cadrul SIDA;
- boala grefei contra gazdă.

Tipul 3: mucoasă plat-destructivă:

- hipersensensibilitate la proteinele alimentare (gluten, ouă, pește);
- sprue tropical;
- sindromul de imunodeficiență;
- limfoame intestinale;
- cauze infecțioase și infestații (giardiază, criptosporidioză);
- leziuni induse de medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, colchicină);
- sindromul Zollinger-Ellison;
- transplant de organe.

Tipul 4: mucoasă hipoplastică-atrofică:

- cauze prezumtiv imune:
  - enteropatia glutenică fără răspuns la excluderea glutenului;
  - jejuno-ileita ulcerativă;
  - diareea protractată a copilului, varianta imunologică;
  - sclerodermia sistemică;
  - limfomul intestinal difuz;
  - boala grefei contra gazdă;
- cauze neimunologice:
  - ischemie;
  - enterita de iradiere ;
  - boli inflamatoare (boala Crohn difuză, cicatrizantă).

Biopsia ileonului terminal prin colonoscopie totală și ileoscopie permite evidențierea unei patologii locale: boala Crohn, ileita de reflux în cadrul colitei ulceroase, tuberculoza intestinală, infecția cu *Yersinia* sau modificări lezionale după utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene.

Diagnosticul histologic al leziunilor hamartomatoase, adenoamelor și adenocarcinoamelor intestinale nu aparține biopsiei oarbe, ci enteroscopiei cu biopsie dirijată.

Biopsia colonului

Indicații

- *diagnostice*
  - procese inflamatoare ale colonului (colite);
  - polipi și polipoze colice;
  - carcinomul de colon;
  - sindromul de pseudoobstrucție intestinală;
- *monitorizare* a leziunilor premaligne: adenomul și colita ulceroasă (7,8,9).

Din punct de vedere tehnic se parcurg aceleași etape după recoltarea biopsiei, dar colorațiile se particularizează în funcție de necesități. Mijloacele de examinare sunt identice.

Leziunile histologice majore sunt:

- inflamația (colita);
- leziunile neoplazice benigne sau maligne;
- leziuni evidențiate în tulburări de motilitate ale colonului (miopatia și neuropatia viscerală, boala Hirschprung, colonul catartic);
- leziuni diverse (colita de iradiere, colita medicamentoasă, ulcerul solitar de rect etc.);
- leziuni displazice.

Aportul diagnostic al biopsiei colonului

Diagnosticul colitelor

Examenul morfologic al mucoasei colonului oferă posibilități multiple:

- confirmă diagnosticul;
- permite identificarea formelor evolutive: acute sau cronice;
- identifică formele particulare de colită: colagenă, limfocitară, eozinofilică, ischemică;
- stabilește severitatea, extensia și tipul lezional: difuz (colita ulceroasă) sau focal (boala Crohn, colite infecțioase, parazitare);
- are rol în urmărirea bolnavilor cu SIDA (colite infecțioase bacteriene, virale, parazitare, fungice);
- face posibil diagnosticul unor afecțiuni particulare (ulcerul solitar de rect);
- permite monitorizarea în timp a evoluției bolii;
- reprezintă un mijloc excelent de diagnostic al displaziei și de surprindere a leziunilor carcinomatoase (8,9).

Modificările histologice comune, nespecifice, ale colitelor constau în prezența de abcese criptice, celule gigante izolate, proces inflamator activ, PMN în lamina propria și atipii regenerative ale celulelor epiteliale, diagnosticul fiind stabilit pe baza modificărilor histologice specifice sau sugestive pentru fiecare tip de colită în parte ori prin utilizarea complementară a altor mijloace diagnostice.

Din punct de vedere histologic, în funcție de etiologia cunoscută sau prezumată și de tabloul clinic, se pot diferenția mai multe tipuri de procese inflamatoare (colite):

- colita nespecifică;
- colita ulcerativă;
- colita Crohn (colita granulomatoasă);
- colita acută autolimitată;
- infecții oportuniste (*Cytomegalovirus, Cryptosporidium, Herpes virus, Mycobacterium avium intracelularae,* tuberculoza, histoplasmoza);
- alte infestații (amoebiază, schistozomiază);
- colita indusă de antibiotice;
- colita ischemică;
- colita colagenă;
- alte leziuni similare colitei (colita de derivație, de iradiere sau iatrogenă) (9).

O problemă particulară o constituie diferențierea între colita ulceroasă și colitele acute autolimitate, prin conservarea arhitectonicii normale a criptelor, lipsa limfoplasmocitozei și predominanța polimorfonuclearelor în lamina propria, cripte și la nivelul epiteliului de suprafață (9,23).

Colitele bacteriene sunt de obicei focale și au tablou histologic nespecific, dar uneori sugestiv (granuloame în tuberculoză, sifilis, infecția cu *Chlamidia* și *Yersinia pseudotuberculosis;* microgranuloame în infecția cu *Salmonella, Campylobacter, Yersinia enterocolitica).*

Diagnosticul polipilor și polipozelor

Necesită adoptarea unui protocol standardizat, care, pe lângă precizarea tipului lezional, trebuie să surprindă posibila secvență adenom-carcinom pentru polipii adenomatoși (capitolul *Polipozele intestinale).*

Diagnosticul cancerului colo-rectal

Reprezintă contribuția majoră a biopsiei colice și necesită adoptarea de protocoale de diagnostic particulare.

Monitorizarea leziunilor premaligne

Se referă la monitorizarea polipilor și polipozelor colice și a colitei ulceroase. Pentru colita ulceroasă, scopul monitorizării este surprinderea displaziei, aceasta fiind un precursor histologic recunoscut al cancerului.

Recunoașterea displaziei are un rol major în practica medicală:

- displazia reprezintă un precursor al cancerului;
- cancerul se poate dezvolta pe fondul leziunilor displazice;
- screeningul pacienților cu displazie permite diagnosticul cancerului într-o fază incipentă și potențial curabilă;
- în colita ulceroasă, displazia de grad înalt reprezintă o indicație pentru rezecție (9).

Deoarece diagnosticul displaziei de grad înalt obligă la decizii terapeutice cu consecințe majore (colectomia), dar modificările inflamatorii exprimate și atipiile survenite în cursul procesului de regenerare fac diagnosticul incert, se indică asocierea de tehnici complementare (detectarea prin citometria de flux a aneuploidiei în biopsiile de mucoasă). Pentru monitorizarea displaziei în colita ulceroasă se recomandă colonoscopie totală, cu recoltarea de câte patru biopsii pentru fiecare segment de 10 cm lungime de la cec la sigmă și pentru fiecare 5 cm pentru sigmă și rect (24). Monitorizarea începe de la 8 ani de vechime a bolii, iar ritmul este stabilit prin protocoale standardizate.

Complicațiile biopsiilor intestinale

Sunt aceleași pentru intestinul subțire și colon. Sunt extrem de rare și se limitează la hemoragie (în general minoră și controlabilă prin mijloace medicamentoase), hematom intramural și perforație (mai ales în biopsiile intestinale efectuate pentru leziuni

atrofice), acestea din urmă fiind mai frecvente în biopsia ileonului decât a jejunului (25).

Se poate, de asemenea, produce retenția capsulei de biopsie, dacă mucoasa nu este complet secționată. Complicația se poate evita prin manipularea corectă a aparatului de biopsie și menținerea sa în stare bună de funcționare, în special prin ascuțirea corespunzătoare a cuțitului.

Sunt posibile bacteriemii tranzitorii și, extrem de rar, în biopsia intestinului subțire s-a semnalat constituirea unui „sindrom postbioptic", constând în manifestări abdominale de tip acut-subacut, care au ca substrat posibil o microperforație cu peritonită minoră localizată și care cedează la măsuri conservatoare, în cel mult 24 de ore.

Bibliografie

1. Shiner M. Jejunal biopsy tube. Lancet 1956; 1: 85-87.

2. Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. Am J Dig Dis 1957; 2: 236-241.

3. Quinton WE, Fleick AL, Rubin CE. The design of a hydraulic suction tube for peroral biopsy of the human gastrointestinal tract. Gastroenterology 1962; 42: 281-284.

4. Dumitrașcu D. Biopsia prin sonda intestinului subțire. Viața Med 1961; 19: 1959-1062.

5. Flick AL, Quinton WE, Rubin CE. A peroral hydraulic biopsy tube for multiple sampling of any level of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 1961; 40: 120-126.

6. Vanderhoof JA, Hunt LI, Antonson DL. A rapid procedure of small intestinal biopsy in infants and children. Gastroenterology 1981; 80: 838-841.

7. Weinstein WM. Gastrointestinal mucosal biopsy and citology. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1995: 355-369.

8. Petras RE. Non-neoplazic intestinal disease. In: Sternberg SS ed. *Diagnostic surgical pathology.* New York: Raven Press 1989: 967-1014.

9. Haggitt RC, Rubin CE. Endoscopic mucosal biopsy. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott - Willams Wilkins Comp 1999: vol II, 2247-2793.

10. Booth CC. Enterocyte in coeliac desease. Br Med J 1970; 3: 725-731.

11. Sheehy T. Intestinal biopsy. Hum Pathol 1975; 6: 157-217.

12. Schenk E, Samloff I , Klipstein F. Morphology of small bowel biopsies. Am J Clin Nutr 1968; 21: 944-961.

13. Doniach I, Shiner M. Duodenal and jejunal biopsies. Gastroenterology 1975; 33: 71-86.

14. Perera DR, Weinstein WM, Rubin CE. Small intestinal biopsy. Hum Pathol 1975; 6: 157-217.

15. Parnell NDJ, Ciclitira PJ. Review article: coeliac disease and its management. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1-13.

16. Marsh MN. The scanning electron microscope and its application to the investigation of intestinal structure. In: Badenoch J, Brooke BN Eds. *Recent advances in gastroenterology.* 2nd ed. Edinburgh: Churchil Livingstone 1972: 81-96.

17. Mearin ML, Mulder CJJ. Coeliac disease (Glutensenzitive enteropathy) In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE eds. *Bockus Gastroenterology.* 5th ed. Philadelphia: W Saunders Comp 1995: 1027-1048.

18. Dobbins WO. Small bowel biopsy in malabsorption state. In: Norris HT ed. *Pathology of the colon, small intestine and anus.* New York: Churchill Livingstone 1983: 121-165.

19. Fodor O, Dumitrașcu D. Enterocolita cronică. Ed. Med. București 1970: 28-55.

20. Shiner M. Small bowel biopsy. In: Bockus HL ed. *Gastroenterology.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp 1976, vol II: 214-230.

21. Katz AJ, Grand RJ. All that fattens is not „sprue" Gastroenterology 1979; 76: 375-377.

22. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. Gastroenterology 1992; 102: 330-354.

23. Meuwissen SGM, Vandenbroucke-Grauls CMJ, Geboes K. Spectrum of acute self-limiting colitis: role of the clinician and pathologist. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 807-816.

24. Wollrich AJ, Dasilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. Gastroenterology 1992; 103: 431-442.

25. Tytgat G. Risks of small bowel biopsy techniques. Scand J Gastroenterol 1976; 12 (suppl 47): 18-24.

EXSUDAȚIA PROTEINICĂ INTESTINALĂ

Monica Acalovschi

În condiții fiziologice, cantități mici de proteine sunt excretate în lumenul gastrointestinal. Originea acestora este complexă: enzime secretate de glandele digestive, mucus, proteine rezultate din exfolierea celulelor epiteliale, anticorpi (IgA secretor și imunoglobuline serice) sau proteine plasmatice transvazate. Aproximativ 10% din turnover-ul normal al albuminelor și gamaglobulinelor poate fi atribuit pierderii enterale de proteine.

Prima demonstrare a pierderii de proteine în tractul digestiv a fost a lui Citrin et al. în 1957, care au identificat eliminarea crescută a albuminei-^{131}I în stomac, la un pacient cu gastropatie Menetrier, hipoproteinemie și edeme. Termenul de „gastroenteropatie exsudativă" a fost utilizat pentru prima dată de Gordon (1959) (1), atestând un mecanism etiopatogenetic care avea să explice unele hipoproteinemii aparent idiopatice. Denumirea a fost sugerată de constatarea hiperpermeabilității mucoasei digestive pentru polivinilpirolidona - ^{131}I și analogia, prin implicațiile sale metabolice, cu pierderile cutanate sau renale de proteine. Autorii au menționat că este vorba de un sindrom, și nu de o entitate bine definită: „ca și proteinuria, ea va fi probabil întâlnită în câteva boli distincte". Substratul morfologic al afecțiunii în forma sa idiopatică a fost precizat de Waldmann, în 1966: limfangiectazia intestinală (2). Treptat, exsudația proteinică intestinală a fost evidențiată ca fenomen secundar în numeroase afecțiuni digestive, dar și extradigestive. Conceptul a fost dezvoltat prin studii radioizotopice. Afecțiunile în care pierderile de proteine în intestin sunt atât de mari, încât produc hipoproteinemie fac parte dintre „gastroenteropatiile cu pierdere de proteine".

Etiopatogeneza pierderii digestive excesive de proteine

Principalele mecanisme interesate în pierderea digestivă excesivă de proteine sunt: 1) creșterea permeabilității mucoasei în absența unor eroziuni sau ulcerații; 2) prezența eroziunilor sau ulcerațiilor mucoasei; 3) obstrucția limfatică (tabelul I) (3-5).

Afectarea mucoasei, în absența eroziunilor sau ulcerațiilor macroscopice, este prezentă într-o serie de afecțiuni, în care pierderea de proteine în tractul digestiv se datorează: unei creșteri a permeabilității intercelulare; accelerării turnover-ului celulelor mucoasei, cu pierderea de proteine structurale; atrofiei vilozităților intestinale; alterării permeabilității capilarelor sangvine după unele procese de hiperpermeabilizare sau depunerilor patologice în pereții capilari (3,6-10).

Eroziunile și/sau ulcerațiile mucoasei ce conduc la pierdere de proteine pot fi localizate sau difuze și aparțin unor leziuni benigne sau maligne. Hipoalbuminemia este frecvent întâlnită în tumorile maligne gastrointestinale. La majoritatea pacienților, ea se datorează scăderii sintezei de albumine în ficat, dar la o parte dintre aceștia este consecința pierderii digestive crescute de proteine.

Afecțiunile care interferează cu drenajul limfaticelor intestinale reprezintă o altă cauză a pierderii intestinale de proteine (tabelul I). Tulburările în

transportul limfatic se realizează prin supraîncărcarea funcțională a circulației de întoarcere (pericardita constrictivă), leziuni obstructive ale limfaticelor intestino-mezenterice (adenopatii) sau displazii limfatice fără obstacol anatomic, la nivelul circulației intestinale (limfangiectazia intestinală primitivă).

Fiziopatologie

Legi diferite controlează exsudația prin membrana glomerulară și mucoasa digestivă. Pierderea proteinelor serice în gastroenteropatiile exsudative este independentă de greutatea moleculară a acestora, spre deosebire de pierderile proteinice din sindromul nefrotic. Odată ajunse în tractul digestiv, proteinele plasmatice sunt rapid catabolizate în constituenții lor, aminoacizii, și apoi reabsorbite. Spre deosebire de pierderile cutanate sau renale, în exsudația proteinică digestivă proteinele sunt reutilizate. În cazul pierderilor digestive anormale de proteine, nivelul proteinemiei depinde de modul în care capacitatea de sinteză hepatică se adaptează, compensând degradarea crescută. În gastroenteropatiile exsudative se pierd atât albuminele, cât și globulinele serice. Această plasmafereză internă este un slab stimul pentru sinteza globulinelor, iar sinteza albuminelor în ficat se poate, cel mult, dubla. Există o fază compensată, în care sinteza hepatică crescută (folosind aminoacizii resorbiți din intestin, după catabolizarea proteinelor) previne deficitul bilanțului azotat. În condițiile pierderilor digestive persistente are loc însă decompensarea,

Tabelul I

Clasificarea gastroenteropatiilor cu pierdere de proteine

Afecțiuni ale mucoasei fără eroziuni sau ulcerații
Gastropatia cu pliuri gigante (Menetrier)
Gastroenterita acută virală
Gastrita sau enterita alergică
Gastroenterita eozinofilică
Gastropatia hipertrofică hipersecretorie
Popularea bacteriană intestinală
Parazitozele (giardiaza, schistosomiaza, ascaridoza, strongiloidoza)
Colita colagenă
Lupusul eritematos sistemic
Enteropatia glutenică
Sprue tropical
Boala Whipple (vezi și la *Obstrucția limfatică)*
Afecțiuni cu eroziuni sau ulcerații ale mucoasei
Gastrita sau enterita erozivă
Carcinoamele și limfoamele gastrointestinale
Boala Crohn (vezi și la *Obstrucția limfatică)*
Sindromul carcinoid
Sarcomul Kaposi
Boala acută grefă-contra-gazdă
Colita ulcerativă
Macroglobulinemia Waldenström
Enterocolita pseudomembranoasă
Obstrucția limfatică
Limfangiectazia intestinală primitivă
Obstrucția limfaticelor mezenterice
Tuberculoza
Sarcoidoza
Limfoame
Mezenterita sclerozantă
Fibroza retroperitoneală
Creșterea presiunii în inima dreaptă
Pericardita constrictivă
Insuficiența cardiacă congestivă
Boala Whipple
Boala Crohn

astfel încât nivelul proteinelor serice scade. Consecutiv, apar edemele și revărsatele seroase. La acestea se asociază scăderea capacității de sinteză hepatică, datorită carenței aminoacizilor esențiali.

Și alți constituenți plasmatici pot fi eliminați în intestin, alături de proteine, spre exemplu fierul, lipidele, unele oligoelemente. În caz de obstrucție limfatică, se pierd limfocite, conducând la un deficit al imunității celulare. Limfocitopenia ar avea chiar o valoare diagnostică pentru obstrucția limfatică.

Manifestări clinice ale gastroenteropatiei cu pierdere de proteine

Tabloul clinic al afecțiunilor digestive ce evoluează cu pierdere intestinală de proteine este foarte variat. Manifestările clinice specifice, care țin de pierderea de proteine, sunt cele date de hipoproteinemie: edeme ale membrelor inferioare, rareori generalizate. Reducerea altor componente plasmatice are foarte rar consecințe clinice (scăderea rezistenței la infecții, hipocoagulabilitate etc.). În cazul unor enteropatii exsudative la care se asociază malabsorbția lipidelor sau hidraților de carbon, poate fi prezentă diareea.

Diagnostic. Posibilități de explorare a exsudației proteinice intestinale

Diagnosticul enteropatiei cu pierdere de proteine se bazează pe demonstrarea pierderii intestinale excesive de proteine. El trebuie să intre întotdeauna în raționamentul clinic la un pacient cu hipoproteinemie, care nu prezintă malabsorbție, boli hepatice sau pierderi de proteine cu alt sediu (renal etc). Diagnosticul poate fi susținut de prezența edemelor, a unor simptome digestive și/sau a limfocitopeniei.

Diagnosticul pierderii digestive de proteine s-a bazat în trecut pe administrarea intravenoasă a unui trasor radioactiv și măsurarea excreției acestuia în fecale (3-6). Astfel, au fost utilizate albumina-^{131}I, polivinilpirolidona-^{131}I, ceruloplasmina-^{67}Cu, transferina-^{51}Cr, albumina-^{51}Cr sau Cl_3-^{51}Cr. Albumina-^{51}Cr s-a impus ca un trasor preferat, datorită faptului că nu este nici concentrată, nici reabsorbită din intestin, și permite calcularea clearance-ului digestiv, pe baza dozării radiotrasorului în plasmă și fecale. Excreția a peste 1% din doza injectată este patologică. Deși dau rezultate fiabile, aceste metode implică expunerea radioactivă, sunt laborioase, costisitoare și neconvenabile (impunând colectarea timp de câteva zile a materiilor fecale). S-a demonstrat recent posibilitatea ca radiotrasorul să indice sediul excreției patologice (intestinul subțire, colonul etc.), prin scintigrafia abdominală cu albumină-^{99m}Tc (11).

α_1-antitripsina, glicoproteină inhibitoare de proteaze, este sintetizată în ficat și se găsește în plasmă în concentrație de 2-5g/l. Această proteină, cu greutate moleculară de 50.000, solubilă în apă și cu $T_{1/2}$ plasmatic redus (3,9 zile), are proprietăți asemănătoare albuminei. Datorită activității sale antiproteolitice, ea nu este degradată de proteazele digestive și este prezentă în cantități mici în fecale (sub 2,5 mg/g fecale). Excreția sa poate reprezenta o evaluare indirectă a pierderii de albumine în tractul digestiv. Are avantajul că nu implică un trasor radioactiv și necesită colectarea fecalelor doar pe 24 ore.

Dozarea α_1-antitripsinei s-a dovedit a fi un test sensibil de detectare a pierderii digestive de proteine (12). Rezultate fals pozitive pot apărea la nou-născuți în prima săptămână de viață (meconiul conține concentrații de α_1-antitripsină mai mari decât fecalele), iar rezultate fals negative în sindromul Zollinger-Ellison (α_1-antitripsina este hidrolizată la pH mai mic decât 3). Acest din urmă aspect poate fi corectat prin administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni, pentru creșterea pH-ului (13).

Clearance-ul α_1-antitripsinei poate fi calculat după formula Cl= FxV/P, în care F = concentrația α_1-antitripsinei în fecale/24 ore, V = volumul mediu fecal/24 ore și P = concentrația medie plasmatică a α1-antitripsinei (rezultată din media a trei prelevări serice la interval de câteva zile) (14). Clearance-ul α_1-antitripsinei este mai adecvat evaluării exsudației proteinice decât dozarea α_1-antitripsinei în fecale. Are sensibilitate înaltă, dar specificitate mai redusă (75%). S-a arătat că diareea mărește clearance-ul α_1-antitripsinei, de aceea se consideră ca valori patologice un clearance al α_1-antitripsinei mai mare decât 24 ml/zi la pacienții fără diaree, și mai mare de 56 ml/zi la pacienții cu diaree (3). Sângerările intestinale pot, de asemenea, să mărească clearance-ul α_1-antitripsinei.

Abordarea pacientului suspect de o afecțiune cu pierdere de proteine se face, inițial, prin determinarea clearance-ului α_1-antitripsinei. În prezența unui clearance normal, trebuie căutată o cauză renală sau hepatică a hipoproteinemiei. În prezența unui clearance crescut, se caută eventuala malabsorbție lipidică asociată (steatoreea chimică) (3). Dacă aceasta este absentă, pierderea izolată de proteine poate fi dată de o afecțiune erozivă/ulcerativă a tractului digestiv, care se investighează prin endoscopie. Dacă pierderea de proteine se asociază cu malabsorbția lipidică, se caută alte afecțiuni intestinale prin examinări radiologice, biopsie intestinală etc.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru gastroenteropatia cu pierdere de proteine. Pentru abordarea terapeutică este foarte importantă identificarea cauzei pierderii digestive de proteine, ori de câte ori aceasta este posibilă. Când pierderea patologică de proteine este secundară unei afecțiuni identificate, succesul terapeutic depinde de posibilitatea influențării bolii de bază.

S-a renunțat la încercările de corectare directă a hipoproteinemiei, deoarece administrarea de plasmă sau de albumină umană mărește doar trecător proteinemia, fiind urmată de o creștere a deperdiției digestive, proporțională cu nivelul proteinelor circulante.

Atunci când cauza nu poate fi influențată (spre exemplu, în limfangiectazia intestinală primitivă), tratamentul se bazează pe măsuri dietetice menite să descarce circulația limfatică intestinală. În acest sens, administrarea unui regim sărac în lipide (5 g/zi) poate aduce o ameliorare a diareei și a pierderii de proteine. Înlocuirea lipidelor se face cu trigliceride cu lanț mediu (C 6:0 până la C 12:0), prezente în uleiurile de cocos etc., ale căror acizi grași sunt transportați, după absorbție, pe cale venoasă.

Bibliografie

1. Gordon RSJr. Protein-losing gastroenteropathy. Lancet 1959; 1: 351.

2. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1966; 50: 422-443.

3. Brasitus TA, Bissonnette BM. Protein-losing gastroenteropathy. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 369-376.

4. Levin M. Miscellaneous diseases of the small intestine. In Yamada T, Alpers DH, Powell DW, Owyang C, Silverstein FE eds. *Textbook of gastroenterology.* ed. 2-a. Philadelphia: JB Lippincott Co 1995: 1727-1729.

5. Acalovschi M. Exsudația proteinică intestinală. In Grigorescu M, Pascu O, eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed.Tehnică 1996; vol.1: 512-516.

6. Dumitrașcu D, Acalovschi M. Probleme actuale ale exsudației proteinice gastrointestinale. Med Internă 1975; 27: 373-379.

7. Kobayashi K, Asakura H, Shinozawa T et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Dig Dis Sci 1989; 34: 1924-1928.

8. Popovic OS, Brkic S, Bojic P et al. Sarcoidosis and protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1980; 78: 119-121.

9. Perisic VN, Kokai G. Coeliac disease and lymphangiectasia. Arch Dis Child 1992; 67: 134-139.

10. Van Tilburg AJP, van Blankenstein M, Verschoor L. Intestinal lymphangiectasia in systemic sclerosis. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1418-1420.

11. Chan FK, Sung JJ, Ma KM, Leung YL, Yeung VT. Protein-losing enteropathy in congestive heart failure: diagnosis by means of a simple method. Hepato-Gastroenterology 1999; 46: 1816-1818.

12. Quigley EMM, Ross IN, Haeney MR et al. Reassessment of fecal α_1-antitripsin excretion for use as a screening test for intestinal protein loss. J Clin Pathol 1987; 40: 61-63.

13. Takeda H, Nishise S, Furukawa M, Nagashima R, Shinzawa H, Takahashi T. Fecal clearance of α_1-antitripsin with lansoprazole can detect protein-losing gastropathy. Dig Dis Sci 1999; 44: 2313-2318.

14. Bernier JJ, Florent C, Desmazures C, Aimes C, Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of α_1-antitripsin. Lancet 1978; 2: 763-764.

ENTEROPATIA GLUTENICĂ

Mircea Grigorescu

Cadru nosologic

Termenul de enteropatie glutenică definește o condiție caracterizată prin intoleranța permanentă la gliadine și proteinele înrudite din unele cereale, care pot determina un răspuns imun anormal la nivelul mucoasei intestinale.

Clasic, enteropatia glutenică (EG) definește prezența asociată a trei trăsături majore: malabsorbția, modificările morfologice de tip atrofic ale mucoasei intestinale și răspunsul clinic și morfologic la excluderea glutenului din alimentație.

Unele trăsături clinice ale bolii par a fi identificate încă din scrierile lui Araeteus din Cappadocia în secolul al II-lea, dar afecțiunea a fost descrisă sub numele de *boală celiacă* abia în 1888, de către Samuel Gee, care notează, de asemenea, posibilitatea afectării nu numai a copiilor, ci și a adulților. Cercetările lui Herter, Heubner și Thayssen jalonează principalele achiziții făcute până în anul 1932, iar descrierea de către Dicke, Weijers și Van de Kamer (1953) a legăturii dintre boală și consumul de făină (1,2,3) deschide epoca cercetărilor enzimatice, biochimice și imunologice. Substratul morfologic este descris de Paulley, dar explorarea de rutină a substratului lezional a fost realizată de Margot Shiner și Doniach în 1957, prin introducerea tehnicii biopsiei jejunale perorale (4). În sfârșit, EG intră în epoca modernă odată cu cercetările genetice și, în principal, a celor care au evidențiat asocierea bolii cu genele complexului de histocompatibilitate.

Deși termenii de enteropatie indusă de gluten sau enteropatie sensibilă la gluten cunosc cea mai largă răspândire, s-au menținut în circulație numeroase sinonime: boală celiacă, sprue celiac, boală Gee-Thaysen, steatoree idiopatică, sprue netropical, ceea ce reflectă incertitudinile în definirea bolii, care au persistat mult timp.

Cercetările din ultimii ani au evidențiat faptul că definiția clasică a bolii este restrânsă la cel mult 30% dintre pacienții cu susceptibilitate genetică și modificări morfologice majore și nu cuprinde marea majoritate a subiecților cu sensibilitate la gluten, care prezintă însă un spectru lezional minor și reprezintă grupul subclinic sau latent. De aici decurge necesitatea elaborării în viitor a unei definiții a enteropatiei glutenice, care să nu fie restricționată de morfologie și care se va baza, foarte probabil, pe identificarea markerilor genetici de susceptibilitate și a unor markeri imunologici, în efortul de a cuprinde întreg spectrul clinic și lezional al sensibilității la gluten.

Epidemiologie

EG are o largă răspândire, dar frecvența bolii este inegală, în funcție de aria geografică și grupurile etnice studiate. Aprecierea corectă a prevalenței bolii este condiționată strict de modul de raportare la manifestările clinice și substratul morfologic, care este extrem de variat.

Prevalența formelor simptomatice variază în Europa între 12-203/100.000 cu largi oscilații, fiind maximă în Irlanda; este redusă în India, Pakistan, Orientul Mijlociu, Cuba și extrem de joasă la populațiile din Asia de Sud-Est, China și indigenii africani.

Screening-urile diagnostice serologice, cu determinarea anticorpilor antigliadinici, urmate de biopsia jejunală, pentru surprinderea formelor asimptomatice, au redimensionat prevalența la cifre surprinzător de înalte de 1/200-1/300 în populația generală, cu cifre foarte apropiate pentru arii geografice diferite: 1/184 în Italia (5), 1/256 în Suedia (6), 1/250 în SUA (7), 1/152 în Irlanda (8).

Conceptul de *„iceberg"* (9) pentru boala celiacă reconciliază datele de prevalență extrem de neuniforme, marea majoritate a subiecților cu intoleranță la gluten fiind reprezentată de cei cu enteropatie glutenică silențioasă sau latentă (10) (fig. 1).

Ultimele decade au condus la mutații epidemiologice importante. Unele studii efectuate în anii '80 au sugerat o scădere a prevalenței enteropatiei glutenice (11). Cercetări ulterioare au dovedit însă, că în realitate, prevalența enteropatiei glutenice a crescut în mod cert, fenomen explicat prin mai buna cunoaștere a spectrului intoleranței față de gluten și existența unui aparataj diagnostic mai performant. Concomitent, s-a înregistrat o translare a diagnosticului de la vârsta primei copilării spre copilăria tardivă. Factorii responsabili pot fi: creșterea numărului de copii alăptați la sân, utilizarea unor formule alimentare cu antigenicitate redusă, introducerea tardivă a glutenului în alimentația copilului, scăderea incidenței unor boli care predispun la apariția intoleranței la gluten (intoleranța la proteinele din laptele de vacă și gastroenteritele virale acute). Unele cercetări au evidențiat diferențe remarcabile în privința prevalenței enteropatiei glutenice la populații cu structură genetică similară, explicate prin conținutul înalt în gliadină al formulelor alimentare utilizate la copii (12). Aceste constatări evidențiază rolul expunerii precoce a unui sistem imun imatur la gliadină, care ar favoriza un răspuns imun celular de tip Th1. Totodată, se constată un al doilea vârf al bolii în decadele patru-cinci și o tendință de egalizare a raportului pe sexe (13).

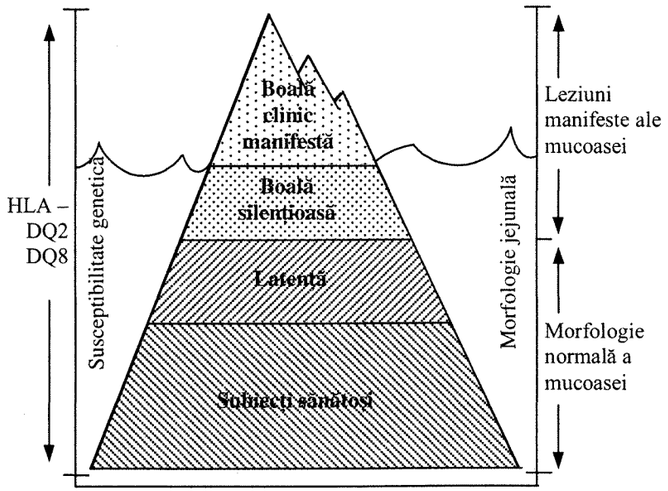


Fig. 1. Conceptul *„iceberg"* în enteropatia glutenică (9).

Etiopatogeneză

În etiopatogeneza bolii intervin factori ecologici, genetici și imunologici.

Factori ecologici

Glutenul

Factorul nociv în EG este reprezentat de fracțiunea proteică a făinii de cereale: grâu, orz, ovăz, secară. Speciile menționate fac parte din familia *Gramineae*, iar din punct de vedere taxonomic grâul, orzul și secara aparțin tribului *Triticeae,* iar orzul, tribului *Aveneae.*

Fracțiunea proteică majoră, glutenul, reprezintă 7-11% din greutatea făinii de grâu și se obține prin extracția cu apă și soluții neutre. În funcție de solubilitatea în alcool etilic 70% se obțin două fracțiuni ale glutenului (fig. 2): glutenina (fracțiune insolubilă în alcool) și gliadina (fracțiune solubilă în alcool), nocivă pentru subiecții cu EG, la care produce malabsorbție sau induce alterații morfologice ale mucoasei intestinale la persoanele tratate și aflate în faza de remisiune (14).

Gliadina se definește ca fracțiunea prolaminică a făinii de grâu, cuprinzând o mixtură de componente proteice provenite din endospermă, solubile în alcool. Prolaminele corespunzătoare secarei, orzului și

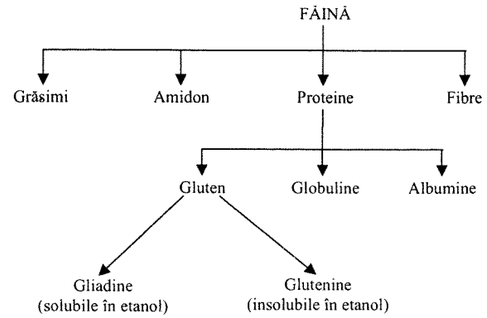


Fig. 2. Compoziția făinii de grâu.

ovăzului sunt secalina, hordeina și respectiv avenina, între ele existând o marcată omologie structurală.

Gliadinele reprezintă aproximativ 40% din proteinele făinii de grâu, au o greutate moleculară între 30-70.000 daltoni și o compoziție caracteristică în aminoacizi, fiind foarte bogate în glutamină (37%), prolină (7%), și sărace în triptofan (0,4%) și în aminoacizi cu lanț ramificat (lizină 0,8%) (15). Deamidarea abolește toxicitatea gliadinei, în timp ce produsele digestiei peptice și triptice își conservă acțiunea nocivă. Hidroliza enzimatică completă conduce la eliberarea aminoacizilor constituenți, fără acțiune nocivă asupra mucoasei subiecților cu EG (16,17).

În prezent, în funcție de structura primară, componenții gliadinei sunt clasificați în trei subgrupuri: α, γ, ω, având compoziția și secvențele în aminoacizi definite. Una dintre fracțiunile cele mai studiate ale gliadinei este gliadina-A, un grup de alfa-gliadine care agregă, formând fibrile în anumite condiții de pH și încărcătură ionică, și care cuprinde 266 aminoacizi organizați în cinci domenii (18). Cercetările recente au identificat trăsăturile comune ale peptidelor „toxice": situare la extremitatea N-terminală a moleculei de gliadină A, în domeniul I; peptidele active conțin una sau ambele tetrapeptide Pro-Ser-Glu-Glu și Glu-Glu-Glu-Pro; peptidele active conțin bucle beta, care reprezintă elemente ale structurii proteice secundare, care introduc benzi („bucle") în structura primară a proteinei (15, 19).

Unul dintre epitopii alfa-gliadinei recunoscuți de către celulele T cu restricție de histocompatibilitate HLA-DQ corespunde unei polipeptide din domeniul I al gliadinei, care conține reziduurile de aminoacizi 31-49 (20), dar EG trebuie privită mai degrabă ca un răspuns anormal al gazdei față de un mare număr de prolamine, care exprimă anumite domenii epitopice cu structură similară sau identică.

Efectul toxic al gliadinei se exercită, fără îndoială, prin mecanisme imunologice; vechile teorii ale deficienței peptidazice specifice (21), ale toxicității exercitate de fracțiunea glucidică legată covalent de gliadină sau ale proprietăților *lecitin-like* ale glutenului (22) au fost abandonate.

Infecția virală

Omologia dintre un domeniu al gliadinei A (dodecapeptidul 206-217) și o proteină nestructurală a adenovirusului A12 (proteina E1b elaborată în cursul infecției), conținând opt aminoacizi identici și o secvență pentapeptidică identică, ca și existența unui titru crescut de anticorpi neutralizanți la subiecții cu EG netratată, pune problema unei reacții încrucișate cu gliadina la nivelul recunoașterii de către limfocitele CD^+_4 (23).

Factori genetici

Anchetele familiale au evidențiat aglomerarea familială a bolii. Se estimează că la părinți anomaliile histologice se întâlnesc la 10% dintre cazuri, iar la frați la 16%. La gemenii monozigoți procentul urcă până la 75% (25). Foarte probabil însă prevalența bolii la rudele de gradul I este mai mare, deoarece 38% dintre acestea prezintă o creștere semnificativă a numărului de limfocite intraepiteliale (LIE), considerată ca un marker ce indică posibilitatea dezvoltării în viitor a leziunilor de atrofie vilozitară (19).

Majoritatea anchetelor genetice sugerează că EG nu este compatibilă cu o ereditate simplă de tip Mendelian, fiind vorba mai curând despre o ereditate poligenică, în cadrul unui model multifactorial, în care se intrică predispoziția genetică și factorii ecologici.

Markerii HLA

Studii genetice au evidențiat o corelație strânsă între EG și anumiți antigeni de histocompatibilitate codificați de genele complexului major de histocompatibilitate-CMH (în principal clasa a-II-a), situați pe brațul scurt al cromozomului 6.

Genele clasei a-II-a sunt situate la capătul centromeric al CMH, la nivelul regiunii D, care este divizată în trei subregiuni: DR, DQ și DP. Fiecare subregiune conține genele A și B, care codifică sinteza lanțurilor glicoproteice α și β, legate necovalent, care constituie moleculele clasei a-II-a și prezintă fiecare două domenii extracelulare variabile: α_1, α_2, β_1, și β_2, un domeniu transmembranar și un domeniu intracelular. Moleculele clasei a-II-a au un înalt grad de polimorfism, reflectat în principal în domeniul extracelular N terminal al lanțului beta (β_1), a cărui sinteză este codificată de exonul 2. În plus, fiecare domeniu β_1 posedă trei regiuni hipervariabile care sunt sedii polimorfice. Glicoproteinele de suprafață codificate de genele clasei a II-a sunt prezente la nivelul suprafețelor anumitor celule (limfocite, macrofage, celule dendritice, celule endoteliale, enterocite) cărora le conferă specificitatea

de a prezenta un antigen limfocitelor T helper (CD_4^+), conducând la proliferarea celulelor CD_4^+ și amplificarea răspunsului imun față de partea imunogenă a peptidului prezentat. Mecanismul de prezentare a antigenului constă în interacțiunea dintre domeniul hipervariabil al β_1, cu antigenul pe care îl prezintă astfel receptorului celular T (TCR) cu restricție de histocompatibilitate (fig. 3). Expresia moleculelor clasei a II-a poate fi reglată de limfokinele T (gama interferon) (25, 26).

Din punct de vedere cronologic, EG a fost asociată inițial cu HLA clasa I: HLA-A1 și HLA-B8 (28, 29). Din 1976 s-a descris o mai strânsă asociere cu markerii regiunii D a clasei a-II-a a CMH și în principal cu HLA-DR3 (67% dintre bolnavi) și apoi DR7 (52%). În sfârșit, cercetările recente au evidențiat legătura dintre EG și sistemul DQ 2.

S-a stabilit că aproximativ 95% dintre pacienții cu enteropatie glutenică prezintă alelele DQA1* 0501 DQB1* 0201, care codifică molecula DQ2 în configurație cis la subiecții care prezintă haplotipul DR3 (în principal la populațiile din nordul Europei) și în configurație trans la cei cu haplotip heterozigot DR5/DR7 (în principal la populațiile din sudul Europei și America Latină (30). Homozigotismul DQB1* 0201 nu numai că mărește susceptibilitatea pentru enteropatie glutenică, dar se pare că ar predispune la forme mai severe de boală (31, 32).

În același timp, în populația generală, care nu prezintă EG, asocierea HLA-DR3-DQ2 se întâlnește numai la 20-25% dintre subiecți. Se apreciază că mai puțin de 0,1% dintre subiecții care au acești markeri dezvoltă EG, dar asocierea DQA1 și DQB1 comportă totuși un risc relativ de EG de 158 (33).

Un subgrup distinct, care nu reprezintă mai mult de 5% dintre pacienții cu enteropatie glutenică este reprezentat de bolnavii purtători ai haplotipului HLA-DR4, care prezintă alelele DQA1*0301 și DQB1*0302, care codifică moleculele specifice DQ8 (34). Asocierea EG cu combinația de alele DQ se întâlnește la 98% dintre pacienți în Nordul Europei și 92% în Sudul Europei.

Se discută, de asemenea, implicarea în susceptibilitatea pentru EG și a altor gene din cadrul CMH, descriindu-se haplotipul extins A30, B18, DR3, DR52, DQ2, ca și asocierea cu alelele DP, cu haplotipul extins B8-DR3-DQ2-DP1 (35, 36).

Este de reținut faptul că atât la subiecții DQ2 pozitivi, cât și la cei DQ2 negativi există o substituție a unui reziduu aspartic în poziția 57 a părții variabile a lanțului beta, iar modificările spațiale induse de această substituție ar putea fi responsabile de o anumită prezentare antigenică sau o specificitate antigenică particulară, susceptibilă să activeze limfocitele în prezența gliadinei (37).

Există două explicații pentru strânsa asociere dintre genele HLA și enteropatia glutenică:

– moleculele DQ leagă fragmente peptidice ale antigenului implicat în patogeneza EG și-l prezintă astfel celulelor T; pentru această ipoteză pledează izolarea și clonarea din sângele periferic și din mucoasa intestinului subțire a pacienților cu enteropatie glutenică a celulelor T cu restricție de histocompatibilitate, sensibilizate la gliadină (peptida care conține aminoacizii 31-49 N-terminali ai gliadinei A);

– prezența alelelor HLA DQA1*0501 și B1* 0201 ar putea fi responsabilă de selecția la nivelul timusului a unui set de receptori ai celulelor T, implicați în patogeneza bolii (20).

Cu toate că există această strânsă asociere între antigenii HLA și EG, se evidențiază o concordanță de numai 30% la frați HLA identici, atingând însă

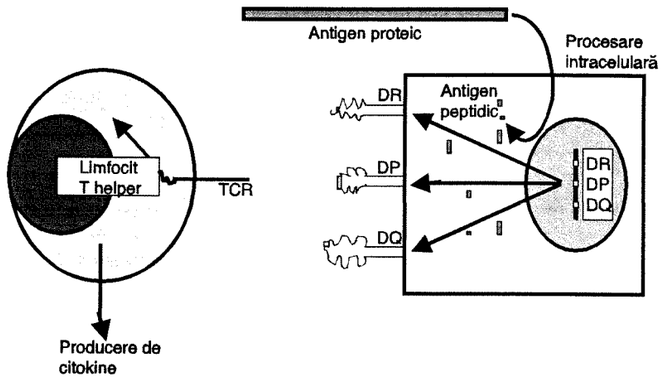


Fig. 3. Prezentarea antigenului procesat de către celulele purtătoare de antigeni HLA clasa II-a limfocitelor T helper.

aproape 100% la gemenii monozigoți. Concluzia cercetărilor genetice este că susceptibilitatea față de EG este multigenică, dependentă în principal de subregiunile DQ/DR, dar că haplotipul HLA este un element necesar, dar nu suficient pentru expresia fenotipică a bolii, presupunând intervenția și a altor factori genetici și, evident, de mediu.

Genele care codifică markerii alotipici ai lanțurilor grele IgG reprezintă o altă regiune genetică asociată cu susceptibilitatea crescută față de EG. Fenotipul Gm (f;n;b;) este un factor predispozant și se consideră că markerul alotipic G2m(n) pe IgG2 este asociat cu persistența anticorpilor antigliadinici, în ciuda excluderii glutenului din alimentație.

Genele care codifică receptorii celulelor T (TCR) sunt, de asemenea, implicate în patogeneză.

Screeningul întregului genom pentru a identifica și alți factori genetici de risc nu a condus până în prezent la rezultate concluzive. Se sugerează totuși implicarea, alături de locii HLA, a unui factor de risc localizat pe 5 qter, implicat atât în enteropatia glutenică simptomatică, cât și în cea silențioasă, ca și a unui factor localizat pe 11 qter, care ar diferenția cele două forme de boală (38).

Factori imunologici

Cercetările experimentale și similitudinile morfologice și imunologice cu alte boli intestinale încadrează EG în grupul enteropatiilor produse printr-un mecanism imun mediat celular. EG se însoțește de manifestări care denotă o modificare a homeostaziei imune umorale și celulare.

Imunitatea umorală

Infiltratul plasmocitar din lamina propria – lamina propria este sediul unui infiltrat dens plasmocitar cu o creștere de 2,4; 4,6 și respectiv 6,5 ori a plasmocitelor IgA, IgG și IgM față de control, iar regimul fără gluten determină o scădere rapidă a plasmocitelor producătoare de imunoglobuline (39, 40, 41, 42).

Creșterea sintezei imunoglobulinelor intestinale cu activitate anticorpică – în aspiratul jejunal al bolnavilor cu EG se constată prezența de anticorpi antigliadinici și față de alți alergeni alimentari (lactoglobulină, ovalbumină) (43). Anticorpii antigliadinici aparțin tuturor claselor de imunoglobuline, dar creșterea IgM totale și a anticorpilor antigliadinici IgM este sugestivă pentru EG în evoluție. Anticorpii IgM persistă mulți ani după excluderea glutenului. Concomitent, se înregistrează prezența de anticorpi antigliadinici IgA1 și IgA2, dar cu specificitate mai mică, dar și IgG, IgG2, IgG3, IgG4 (44, 45).

Anticorpi circulanți antigliadinici și antitisular – prezența de anticorpi serici antigliadinici reprezintă un marker sensibil al EG, utilizat în prezent ca test screening pentru selecția subiecților care necesită confirmarea histologică a bolii. Anticorpii antigliadinici serici sunt de tip IgA sau IgG, cei IgG având o sensibilitate mai mare, dar o specificitate mai mică, iar cei IgA un comportament invers. Anticorpii antigliadinici IgA sunt adesea de tip polimeric, indicând originea intestinală. Excluderea glutenului determină o scădere rapidă a titrului anticorpilor serici IgA (46, 47).

Semnificația patogenetică a anticorpilor antigliadinici este incertă. Teoretic, pot juca un rol patogenetic prin formarea de complexe imune cu activarea complementului și eliberarea din celulele infiltratului inflamator intestinal a numeroși mediatori (metaboliți ai acidului arahidonic, proteina cationică eozinofilică, histamină) sau pot determina alterații tisulare pe calea reacțiilor citotoxice mediate celular, dependente de anticorpi. Existența concomitentă a anticorpilor față de alte proteine alimentare (din lapte, ouă, soia) reflectă mai curând o creștere a permeabilității epiteliului intestinal.

Față de proteinele structurale ale mucoasei intestinale, sunt reprezentați de anticorpii antireticulinici și antiendomisiali, de tip IgA, care se corelează cu gradul alterațiilor vilozitare și se diminuează paralel cu rezoluția leziunilor mucoase (48,49).

Anticorpii antiendomisiali recunosc un constituent al matricei extracelulare noncolagenice: transglutaminaza tisulară (50), care reprezintă un autoantigen cu posibile implicații majore în patogeneza EG (51).

Transglutaminaza tisulară (TGt) este o enzimă ubicuitară, care aparține unei familii de enzime dependente de calciu. Ea catalizează formarea de punți izopeptidice între grupările γ carboxamidice ale glutaminei și grupările ε amino ale lizinei sau ale unei poliamine (52, 53). TGt are o înaltă specificitate de substrat pentru un spectru larg de proteine donatoare de glutamil. Ea realizează, de asemenea, punți între diferite proteine ale matricei extracelulare, având rol în stabilizarea țesuturilor agresate (54).

TGt este stocată intracelular și poate fi eliberată în cursul agresiunilor celulare: mecanice, inflamație, infecție sau apoptoză.

Implicarea TGt în patogeneza enteropatiei glutenice poate avea loc la mai multe niveluri. TGt poate modifica peptidele rezultate din digestia glutenului prin deamidare, dând naștere unor fragmente peptidice încărcate negativ, care au o mai mare afinitate de legare pentru moleculele HLA-DQ2 sau DQ8. Prin acest proces de deamidare, prin crearea de punți izopeptidice gliadină-gliadină sau încorporarea covalentă a TGt în

complexe moleculare cu gliadina sau cu proteinele matricei extracelulare, TGt creează noi determinanți antigenici (noi epitopi), care se fixează specific pe moleculele HLA-DQ2 sau DQ8 și care sunt recunoscuți specific de limfocitele CD_4^+ (55). Prin mecanismul menționat, TGt poate modifica gliadina, care devine astfel imunogenă pentru un subiect genetic predispus, purtător al HLA-DQ2 sau DQ8. Acest fenomen de rupere a toleranței față de un antigen oral va determina un răspuns imun față de mucoasa intestinală mediat de limfocitele T CD_4^+ activate în mod specific de antigenul modificat și care prezintă un profil secretor de citokine corespunzător limfocitelor TH_1. TGt este de asemenea necesară pentru activarea factorului de transformare a creșterii β (TGF-β), care intervine în procesul de diferențiere epitelială. Prezența de anticorpi anti-TGt blochează activarea TGF-β și împiedică diferențierea epiteliului vilozitar observată în enteropatia glutenică (57).

Imunitatea celulară

EG prezintă o serie de trăsături care sugerează o perturbare a imunității de tip celular: hipoplazia ganglionilor limfatici și atrofia splenică, scăderea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată la antigenii comuni, reducerea răspunsului la DNB, scăderea numărului de limfocite T circulante, creșterea riscului de dezvoltare a limfoamelor maligne, inhibiția migrării leucocitare în prezența glutenului și a alfa-gliadinei (58).

În EG, mucoasa intestinală conține o populație crescută și eterogenă de limfocite T, cu o repartiție neuniformă, caracteristică: creșterea numărului de limfocite CD_4^+ în lamina propria și a celor CD^+_8 intraepiteliale, care prezintă markeri de activare și aparțin subsetului $CD45R0^+$ (59).

În *lamina propria,* limfocitele CD^+_4 cu receptori α/β reprezintă populația T majoră la subiecții cu EG netratată. Activarea preferențială a acestor celule este stabilită prin determinarea expresiei HLA, ca și a moleculelor de adeziune intercelulară (ICAM-1) după expunerea la gliadină. În același timp, celulele CD^+_4 prezintă și creșterea marcată a markerilor CD25 (receptori pentru IL-2), TNFα- și interferon-γ (62,63). Izolarea la pacienții cu EG a limfocitelor CD^+_4 cu restricție de histocompatibilitate HLA-DR, care proliferează în prezența produșilor de digestie ai gliadinei, sugerează rolul patogenetic major al acestor celule (60, 61).

În condiții normale, *limfocitele intraepiteliale* (LIE) reprezintă o populație eterogenă, marea majoritate prezentând fenotipul CD8 (supresor/citotoxic). La subiecții sănătoși până la 90% dintre LIE prezintă receptori celulari α/β (TCR2) și numai 10% au receptori γ/δ (TCR1). În cadrul subsetului γ/δ, aproximativ 50% dintre celule exprimă produșii genei V γ 9 în asociere cu V γ 2, în timp ce restul exprimă V γ 1/V δ 1. LIE au o ontogeneză și o imunoactivitate particulară, datorită mediului de rezidență (intraepitelial) și expunerii la antigenii intraluminali (64, 65).

În EG se evidențiază o creștere importantă a populației de LIE în toate tipurile lezionale, iar pe măsura deteriorării mucoasei, prezintă semne morfologice de activare și 85-90% dintre ele sunt limfocite cu memorie $CD45Ro^+$ (66).

Spre deosebire de subiecții sănătoși, LIE din EG exprimă predominant receptori γ/δ (TCR1), iar la pacienții cu tipul lezional distructiv crește subsetul V γ 1/V δ 1. Creșterea numerică a celulelor TCR γ/δ se corelează cu anumiți markeri genetici, în principal antigenii HLA DR3 și mai ales DQ2. Mai mult, 41% dintre rudele de gradul I ale subiecților cu EG prezintă o creștere a populației limfocitare TCR γ/δ (65).

Studiul dinamic, în timp, al populațiilor de LIE a evidențiat faptul că numărul crescut de limfocite TCR γ/δ nu variază în condițiile excluderii glutenului, în timp ce numărul limfocitelor TCR α/β se corelează cu gradul de atrofie vilozitară și scade apreciabil sub tratament, concomitent cu reducerea markerilor de activitate. Totuși, în ciuda trăsăturilor morfologice și fenotipice care sugerează un proces de activare, LIE nu exprimă antigeni HLA clasa a-II-a și nici receptori de IL-2 (66).

Din punct de vedere funcțional, este posibil ca acest subset limfocitar să joace un rol în supravegherea epitelială și îndepărtarea celulelor alterate.

Prin activarea celulelor T γ/δ se secretă citokine, care stimulează sistemul imun înnăscut, nespecific, reprezentat de monocite, macrofage, neutrofile, eozinofile. De asemenea, prin producerea de IL-4, limfocitele T γ/δ modulează răspunsul imun antigen-specific, favorizând un răspuns de tip Th_2, în defavoarea celui de tip Th_1. Prin acțiunea lor, limfocitele T γ/δ protejează mucoasa intestinală față de expunerea cronică la antigene endoluminale, facilitând conservarea structurii epiteliale (67).

Ipoteze patogenetice – mecanisme efectoare

În enteropatia glutenică există o permeabilitate anormală a joncțiunilor strânse ale epiteliului intestinal față de peptidele gliadinei, care traversează bariera epitelială intestinală. Permeabilitatea anormală a epiteliului intestinal poate fi pusă în legătură cu creșterea concentrației de zonulină (proteină care acționează la nivelul joncțiunilor intercelulare, cărora le mărește permeabilitatea). Aceste peptide imunogene sunt endocitate de celulele dendritice din lamina propria (celule prezentatoare de antigen), sunt procesate în compartimentul endosomal (lizozomal) și sunt prezentate la nivelul membranei celulare în conjuncție cu antigenii HLA-clasa II (DQ2 sau DQ8).

Transglutaminaza tisulară, produsă de celulele mononucleare, fibroblaști și celulele endoteliale din matricea subepitelială a mucoasei digestive, poate produce noi determinanți antigenici (neoepitopi), care se fixează specific pe moleculele HLA–DQ2 sau DQ8 (56).

În prezența antigenului, macrofagele activate produc o serie de citokine, în principal IL-1 și TNF-α. IL-1 acționează ca o citokină semnal, care activează limfocitele CD_4^+ purtătoare de receptori T α/β și care recunosc celulele care exprimă la suprafața lor complexul peptidic asociat cu moleculele HLA-DQ2 sau DQ8 (activare cu restricție de histocompatibilitate) (67).

Activarea limfocitelor T CD_4^+ determină un răspuns imun de tip Th_1, cu producere de citokine, implicate în răspunsul imun celular: IL-2, interferon-γ.

Hiperexpresia moleculelor HLA-clasa II stă la originea activării cu restricție de histocompatibilitate a diferitelor elemente mononucleare, și mai ales a limfocitelor din lamina propria. În enteropatia glutenică, o trăsătură caracteristică o constituie creșterea expresiei moleculelor HLA-clasa II și la nivelul epiteliului, nu numai cu distribuție la nivelul enterocitelor vilozitare, ci și în criptele hiperplazice. În acest fenomen, un rol esențial este jucat de citokinele (γ-interferon și TNF-α) eliberate de limfocitele activate și macrofage. La rândul lor, moleculele HLA joacă un rol central în promovarea răspunsului imun, ele fiind implicate în prezentarea antigenului și în procesele de imunoreglare (68).

Este posibil ca în acest fenomen de hiperexpresie epitelială a HLA-clasa II, un rol distinct să revină efectului toxic (și nu imunologic) al glutenului. Glutenul, înainte de a produce activarea celulelor T, ar determina foarte rapid activarea genelor proinflamatorii, cu producerea de citokine proinflamatorii, care ar duce la creșterea expresiei antigenilor HLA clasa II în cursul primelor secvențe după expunere (69). Identificarea unui subgrup de pacienți care nu sunt purtători ai HLA-DQ2 sau DQ8, cu mucoasă intestinală normală histologic, dar cu prezența de anticorpi antiendomisiali (69), ca și apariția foarte rapidă, în decurs de o oră de la expunerea la gluten a creșterii expresiei HLA-DQ la nivelul macrofagelor și enterocitelor, susține ipoteza unui efect toxic direct exercitat de gluten, distinct de cel mediat imunologic (70). Acesta ar fi dependent de existența unei „gene celiace non-HLA", încă neidentificate (71).

Activarea limfocitelor de tip Th1 determină, la rândul ei, activarea limfocitelor T CD_8^+ intraepiteliale și favorizează recrutarea de celule inflamatorii (limfocite, monocite, granulocite) din circulația sistemică la nivelul mucoasei intestinale, prin creșterea expresiei integrinelor și selectinelor leucocitare, a moleculelor de adeziune intercelulară (ICAM-1) și a celor de adeziune vasculară (VCAM-1).

Trebuie menționat rolul TNF-α în procesul recrutării celulelor inflamatoare și în stimularea producției de metaloproteinaze, care participă la agresiunea tisulară locală.

De asemenea, printr-un fenomen de cooperare între limfocitele T CD_4^+ (prin producerea de IL-2) și plasmocitele din corion, se stimulează sinteza de anticorpi.

Sediul major al procesului imunopatologic este lamina propria, iar consecința sa este remodelarea arhitectonicii mucoasei intestinale, a morfologiei și funcției enterocitare (72). Mecanismul prin care se produc distrucția epiteliului vilozitar și creșterea activității mitotice din cripte nu este încă precizat. Există mai multe ipoteze: eliberarea de citokine de către limfocitele CD_4^+ gliadin-specifice din lamina propria, care produc alterații epiteliale direct sau indirect (prin componenta ischemică, datorită modificărilor microcirculatorii apărute, ca o consecință a proceselor imunologice ce au loc în lamina propria și care afectează enterocitele vilozitare sau prin stimularea producerii de metaloproteinaze matriceale de către macrofagele laminei propria activate); este posibilă, de asemenea, acțiunea limfocitelor intraepiteliale, care, deși nu au capacitate citotoxică *in vivo,* devin citotoxice după stimularea cu superantigen și conțin granulații bogate în perforine și serin-esteraze cu potențial citotoxic. Celulele recrutate prin producerea locală de limfokine (mastocite, eozinofile, neutrofile, bazofile) eliberează variate substanțe cu efect nociv asupra epiteliului: prostaglandină E_2, leucotriene B_4, C_4, D_4, E_4, proteina bazică majoră, proteina cationică, radicali liberi de oxigen (68, 73). Este posibilă, de asemenea, implicarea în producerea leziunilor epiteliale a mecanismelor de citotoxicitate celulară mediată de anticorpi.

Rezultatul final al procesului imunopatologic este o pierdere prematură sau distrucție crescută a enterocitelor vilozitare, cu instalarea aspectului caracteristic de atrofie vilozitară. Accelerarea turnover-ului celular, prin creșterea mitozelor în cripte, care a făcut ca EG să fie considerată din punct de vedere patologic ca o variantă de „enteropatie exfoliativă", nu poate compensa distrucția enterocitară. Una dintre explicații ar fi faptul că prezența anticorpilor anti-TGt împiedică

activarea TGF-β și impietează asupra procesului de diferențiere epitelială, contribuind astfel la instalarea atrofiei vilozitare.

În fig. 4. este redată o ipoteză patogenetică a enteropatiei glutenice (74).

Morfopatologie

Modificările morfologice ale mucoasei intestinale constituie unul dintre criteriile majore de diagnostic în EG.

Aspectul clasic

Datele clasice de morfologie privind substratul lezional al EG se bazează pe studii efectuate pe biopsii intraoperatorii sau pe sondă, în cazurile cu expresie clinică completă.

Biopsia de mucoasă jejunală se examinează cu lupa de disecție, în microscopia optică și electronică.

Examenul cu lupa de mână sau microscopul de disecție relevă trei aspecte posibile: mucoasă plată, în întregime netedă; mucoasă cu aspect mozaicat, brăzdată de șanțuri puțin adânci și mucoasă cu aspect cerebriform, în ordinea descrescândă a gravității atrofiei vilozitare.

În microscopia optică se evidențiază modificări ale tuturor elementelor structurale ale mucoasei. Vilozitățile sunt deformate, scurte, lărgite, aplatizate, individualizându-se două aspecte de atrofie vilozitară: subtotală (cu vilozități < 150 microni sau absente) și parțială, cu înălțime vilozitară între 150-300 microni (normal 320-575 microni) (fig. 5).

Epiteliul vilozitar columnar este modificat, celulele epiteliale devin cuboidale, neregulate, dezorientate față de membrana bazală. Citoplasma este vacuolizată, nucleii palizi, cu anomalii ale formei. Creșterea numărului de LIE, cu o populație crescută de limfocite cu receptori γ/δ, cu semne morfologice de activare și creșterea ratei mitozelor este o trăsătură constantă (75).

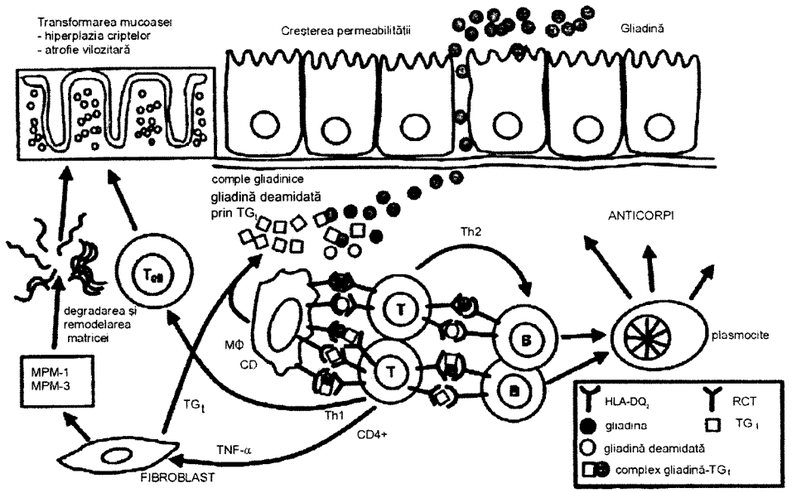
Pe baza constatărilor histologice clasice, modificările morfologice ale mucoasei intestinale se clasifică în patru grade:

- gradul 0: mucoasă normală;
- gradul 1: atrofie vilozitară ușoară;
- gradul 2: atrofie vilozitară subtotală;
- gradul 3: atrofie vilozitară totală (76).

Aspectul morfologic clasic al EG netratate corespunde atrofiei vilozitare subtotale sau totale (77,78).

Criptele Lieberkühn sunt alungite, cu aspect de hipertrofie glandulară, cu modificarea raportului vilozitate/criptă (raport normal 3-5:1). La nivelul criptelor se constată creșterea numărului mitozelor, al celulelor Paneth și al celulelor enterocromafine.

Se întâlnesc modificări citohistochimice care interesează enzimele platoului striat enterocitar și se exprimă prin scăderea activității fosfatazei alcaline și a activității dizaharidazice și peptidazice, reflectând imaturitatea celulară. Se constată creșterea activității enzimelor lizozomale (N-acetil-beta-glucuronidază), scăderea nivelului enzimelor mitocondriale (maleat-dehidrogenază) și peroxisomale (catalază). În EG refractară se observă o scădere a markerilor enzimatici ai reticulului endoplasmatic, ceea ce denotă scăderea ratei sintezei proteice, precum și o sinteză deficitară de ADN (79,80).



TG_t = transglutaminază tisulară; MPM = metaloproteinaze matriceale; RCT = receptori celule T; M_Φ = macrofage; CD = celule dendritice; T_{cit} = celule citotoxice.

Fig. 4. Mecanisme patogenetice implicate în enteropatia glutenică.

Lamina propria este sediul unui infiltrat inflamator dens, limfoplasmocitar, în special prin creșterea plasmocitelor producătoare de imunoglobuline. Se asociază creșterea numărului de eozinofile, PMN și mastocite. Grosimea mucoasei, măsurată ca distanța dintre musculara mucoasei și baza vilozităților sau orificiile glandelor Lieberkühn, este constant crescută (81).

Modificările infrastructurale sunt prezente constant și interesează microvilozitățile, mitocondriile, lizozomii, ribozomii. Joncțiunile strânse sunt anormale și explică modificările de permeabilitate ale mucoasei intestinale.

Tabelul I rezumă modificările morfologice constatate în enteropatia glutenică (82).

Tipuri lezionale

Mai buna cunoaștere a evoluției naturale a sensibilității la gluten a făcut necesară o nouă clasificare lezională, bazată pe achizițiile actuale de imunopatologie și morfopatologie. Istoric, punctul de plecare al noii clasificări pe tipuri lezionale îl constituie cercetările lui Fry și colab. (83), care au evidențiat la bolnavii cu dermatită herpetiformă prezența unui infiltrat limfocitar intraepitelial marcat, în condițiile prezenței unei mucoase care își conservă aspectul structural normal și care semnifică, din punct de vedere imunologic, un răspuns local T-dependent al mucoasei intestinale față de antigeni străini (84).

Din punct de vedere morfologic, EG cuprinde un spectru larg de leziuni, cu capacitate de progresiune în stadii succesive, care este expresia unui mecanism imun mediat celular, cu caracter nespecific (leziuni similare sunt întâlnite în giardiază, enteropatie tropicală, sprue tropical, reacția grefei contra gazdă, sindromul de imunodeficiență câștigată, diaree idiopatică la copil, alergia la proteine de soia). Modificările clasice, cu expresie clinică de sindrom malabsorbtiv, se întâlnesc la 30-40% dintre cazuri, restul fiind forme latente, cu substrat lezional diferit (5).

Modificările mucoasei intestinale se încadrează în mai multe tipuri lezionale (fig. 6), care

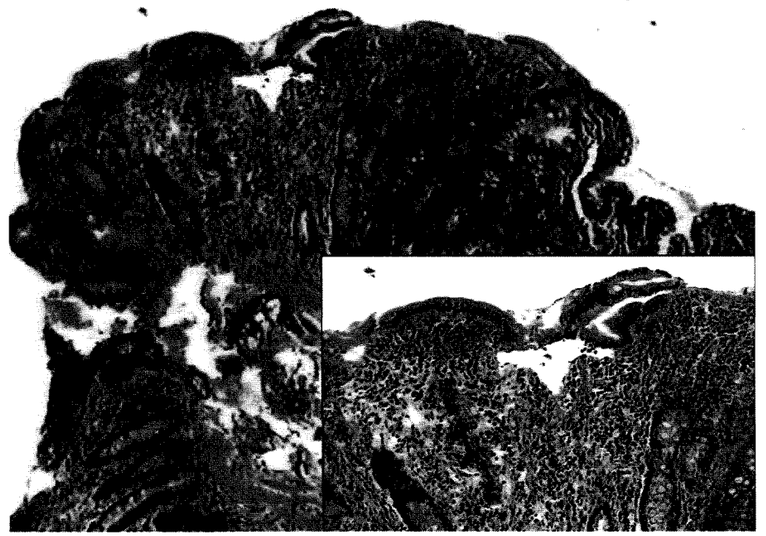


Fig. 5. Atrofie vilozitară totală (HE 4X). Detaliu în medalion (HE 20X).

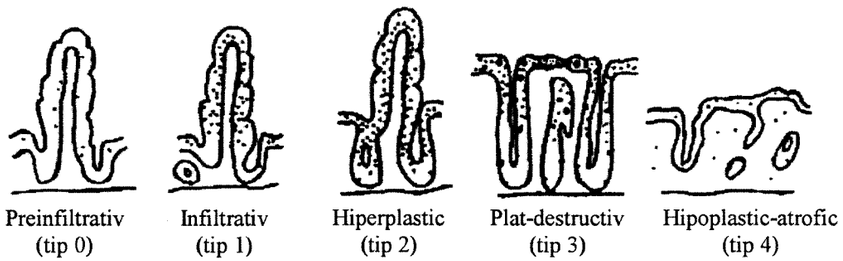


Fig. 6. Tipuri lezionale în enteropatia glutenică (81).

pot cunoaște o evoluție secvențială, dar neobligatorie (81,85).

Tipul 0, preinfiltrativ se caracterizează prin conservarea structurii morfologice a mucoasei, dar prin secreție intestinală de anticorpi anti-alfa-gliadinici, aparținând claselor IgA și IgM (86).

Tipul 1, infiltrativ conservă, de asemenea, structura mucoasei, dar cu prezența unui infiltrat de LIE mici, relativ nemitotice; leziunile de tipul 1 reprezintă leziunile clasice ale dermatitei herpetiforme, se pot întâlni la rude de gradul I ale bolnavilor cu EG, fără manifestări clinice și în stadiile incipiente ale bolii.

Tipul 2, hiperplastic se caracterizează prin hipertrofia criptelor, creșterea activității mitotice în cripte și infiltrație limfocitară la nivelul epiteliului vilozitar și al criptelor; lamina propria este moderat hipertrofică și conține neutrofile și bazofile.

S-a evidențiat că tipul 2 lezional din clasificarea lui Marsh se corelează cu creșterea permeabilității mucoasei intestinale.

Tipul 3, plat-destructiv prezintă o mucoasă atrofică, cu hipertrofie moderată, a criptelor, creșterea indicelui mitotic în cripte; volumul laminei propria este de două ori mai mare față de martori și lamina propria este sediul unui infiltrat important cu plasmocite, limfocite, neutrofile, bazofile, mastocite. Populația de LIE este marcat crescută în epiteliul din cripte, față de cel vilozitar, probabil prin descuamația enterocitelor superficiale și pierderea LIE în lumen. Acest tip lezional se întâlnește la toți pacienții cu EG simptomatică, dar poate fi prezent și fără expresie clinică la subiecți cu dermatită herpetiformă, rude de gradul I asimptomatice sau poate fi provocat de ingestia de gluten la pacienții în remisie.

Se propune ca tipul lezional 3 să se subdividă în trei subclase (87):

- tipul 3a (atrofie vilozitară parțială), caracterizat prin vilozități scurte și boante, asociate cu infiltrație limfocitară epitelială ușoară și cripte hiperplaziate și lărgite;
- tipul 3b (atrofie vilozitară subtotală), care prezintă vilozități atrofice, dar a căror prezență mai poate fi recunoscută, cu cripte largi, creșterea evidentă a ratei mitozelor și prezența infiltratului inflamator;
- tipul 3c (atrofie vilozitară totală), cu absența vilozităților și leziuni hiperplastice și infiltrative severe.

La baza acestei propuneri stă constatarea că serologia pozitivă se corelează cu severitatea leziunilor histologice ale mucoasei și, în principal, cu atrofia vilozitară totală.

Tipul 4, hipoplastic-atrofic este similar cu cel descris anterior, dar cu absența hipertrofiei criptelor și scăderea celularității în lamina propria, fiind stadiul terminal al alterațiilor imune mediate de limfocitele T.

Leziunile semnalate în EG au două trăsături majore:

- au potențial de progresiune spontană, dar neobligatorie *in vivo* dintr-un stadiu lezional în altul, confirmând relațiile dinamice, în timp, între diferitele tipuri de reacție ale mucoasei intestinale;
- nu există o concordanță între substratul lezional și manifestările clinice. Subiecții cu EG pot avea orice substrat lezional și pot fi asimptomatici, având o EG latentă, care poate să rămână totdeauna nedescoperită sau să ajungă la percepția clinică printr-o complicație (limfom, carcinom intestinal), prin constituirea în timp a unui tablou clinic complet sau incomplet sau printr-o investigație morfologică, în cadrul unui program de supraveghere a rudelor de gradul I a bolnavilor cu EG. În general, subiecții care dezvoltă o boală simptomatică sunt purtători ai leziunilor de tipul 3 sau 4 (85, 88, 89).

Tabelul I

Modificările morfologice ale mucoasei intestinale în enteropatia glutenică

Caractere	Mucoasa normală	Enteropatia glutenică
Microscopul de disecție	Vilozități digitiforme și în formă de frunză	Mucoasă mozaicată sau cerebriformă
Microscopul optic		
Vilozități	Lungi și înguste	Absente/plate
Criptele	Înguste	Lărgite, lungi, ramificate
Enterocitele	Columnare	Cuboidale/plate
Lamina propria	Celularitate redusă	Plasmocite și limfocite numeroase
Microscopul electronic		
Microvilii	Regulați, columnari	Neregulați, aplatizați, parțial absenți
Lizozomii	Rari, mici	Numeroși, mari
Mitocondriile	Normale	Balonizare, liza cristelor
Membrana bazală	Subțire	Densă, hialină
Rata mitozelor	Normală	Crescută

Topografia leziunilor

Leziunile morfologice au expresie maximă la nivelul duodenului și jejunului. Afectarea ileonului este posibilă în formele severe, dar, în general, ileonul își conservă structura normală. Interesarea în procesul patologic a întregului tract digestiv este relevată de reacțiile similare care sunt induse de instilarea glutenului sau a gliadinei, inclusiv la nivelul segmentului rectal (90).

Gradientul longitudinal descrescând de afectare a mucoasei își găsește explicația în expunerea intestinului la concentrații progresiv scăzute de gluten sau peptide provenite din digestie.

Deși leziunile sunt uzual difuze, nu se exclude posibilitatea unor modificări parcelare, în cazurile de EG mai puțin severă, ceea ce impune efectuarea de biopsii multiple, la diferite niveluri (89).

Dinamica leziunilor

Reversibilitatea leziunilor la excluderea glutenului reprezintă un element fundamental de diagnostic. Restaurarea morfologiei vilozitare normale este însoțită de scăderea numărului de LIE, scurtarea criptelor și restabilirea celularității normale în lamina propria. Se întâlnesc totuși cazuri în care mucoasa își conservă parțial aspectul patologic, în ciuda ameliorării clinice și a testelor absorbtive. Chiar și la subiecții cu restaurare morfologică persistă creșterea densității LIE și modificarea permeabilității jejunale. Refacerea structurilor morfologice se însoțește de restabilirea activității enzimatice (85).

Provocarea cu gluten determină rapid, în decurs de câteva ore, apariția modificărilor infrastructurale, a infiltratului celular în lamina propria, creșterea numărului de LIE și a expresiei HLA-DR la nivelul enterocitelor vilozitare și din cripte.

Valoarea examenului morfologic

Deși sugestiv, aspectul histologic al mucoasei intestinale nu este specific pentru EG, astfel încât diagnosticul nu este exclusiv morfologic.

Fiziopatologie

Simptomatologia, gradul și tipul malabsorbției, ca și prezența diareei, depind de: lungimea segmentului jejunal afectat, lungimea segmentului ileal morfologic și funcțional neafectat și gradul adaptării ileo-colice (73).

Reducerea suprafeței absorbtive este factorul principal responsabil de malabsorbție și rezultă din modificările vilozitare și microvilozitare. Evaluări cantitative consideră că aria absorbtivă este redusă în cazurile netratate la 80% prin alterații vilozitare și la 5% prin cele microvilozitare. Afectarea ileală este un factor suplimentar de gravitate (81).

Reducerea suprafeței digestiv-absorbtive are repercusiuni importante asupra finalizării procesului de digestie, prin scăderea concentrației dizaharidazelor și oligopeptidazelor la nivelul marginii în perie, iar leziunile enterocitare impietează asupra procesului de reesterificare intracelulară a trigliceridelor (61).

Modificarea concentrației și distribuției enzimelor celulare reprezintă al doilea factor major. În EG se produce o deficiență enzimatică globală care interesează atât echipamentul enzimatic al bordurii striate (digestia de contact, în principal scăderea activității dizaharidazice și peptidazice), cât și pe cel necesar desfășurării normale a proceselor de absorbție, transformări intracelulare și care asigură eliberarea energiei necesare desfășurării funcțiilor celulare.

Modificarea profilului hormonal gastroenteropancreatic are rol în producerea tulburărilor de motilitate intestinală, dischineziei biliare, cu creșterea stocajului vezicular, producerea insuficienței funcționale pancreatice, prin deficit de stimulare, perturbarea funcției axului enteroinsular și modificarea troficității mucoasei intestinale. Perturbarea funcției pancreatice este mai complexă, la insuficiența funcțională prin deficit de stimulare adăugându-se componenta de „pancreatită trofopatică" și fibroza prin malnutriție și deficit cronic de folați (91,92).

Tulburarea permeabilității și caracteristicilor transportului intestinal – mucoasa jejunală a subiecților cu EG se află într-o stare net secretorie cu privire la ionii de Na^+, K^+ și HCO_3^- și, în consecință, Cl^- și apă. În plus există o reducere marcată a insorpției de Na^+ și în măsură mai mică a apei. Starea secretorie a mucoasei jejunale este dependentă de eliberarea mediatorilor solubili ai inflamației, activarea complementului și creșterea permeabilității vasculare (61, 93). Aceste modificări explică diureza nocturnă a pacienților EG, datorită unei întârzieri a absorbției apei (94).

Popularea bacteriană intestinală contribuie la producerea maldigestiei, malabsorbției și diareei și are repercusiuni sistemice prin consumul de factori biotrofici. Poate fi favorizată de aclorhidria

existentă la unii pacienți cu EG sau de perturbarea motilității intestinale, cu tendință la stază (95).

Diareea are condiționare dublă: componentă osmotică, în principal prin maldigestia hidraților de carbon (carență dizaharidazică secundară) și componentă secretorie (prin inflamația mucoasei jejunale, care induce o stare secretorie și hidroxilarea bacteriană a acizilor grași neabsorbiți, care au efect catartic).

O funcție ileală și colonică normală reduce intensitatea diareei și a deficitului caloric. Prin fermentația bacteriană a hidraților de carbon neabsorbiți iau naștere acizi grași cu lanț scurt, rapid absorbiți la nivelul colonului proximal, realizând mecanismul de „recuperare calorică" și de moderare a diareei osmotice (61).

Tablou clinic

Boala are o expresie clinică variată, iar manifestările sunt nespecifice, fiind comune sindroamelor malabsorbtive. În cursul istoriei naturale a bolii se înregistrează exacerbări și remisiuni (13, 96,97,98). Modalitatea obișnuită de debut se situează la vârsta primei copilării (între 2-3 ani), în prezent chiar mai târziu, urmând frecvent o remisiune clinică spontană în adolescență, chiar în condițiile în care alimentația conține gluten și în ciuda faptului că mucoasa își conservă aspectul patologic. La 25% dintre adulții cu EG se identifică un istoric de boală în copilărie și 10% au anamneză familială pozitivă. În restul cazurilor, debutul apare la vârsta copilăriei tardive sau la adult (decadele patru-cinci), la femei cu o decadă mai devreme, fără a se exclude posibilitatea diagnosticării la vârste mult mai înaintate. Tabloul clinic are particularități de vârstă.

Enteropatia glutenică a copilului

Debutul coincide cu introducerea făinosului în alimentație. Simptomul cardinal este diareea, cu evacuări multiple, scaune neformate, păstoase, lucioase, cu aspect steatoreic, dar și apoase. Diareea nu este un simptom obligatoriu, având o frecvență între 50-87%. Declinul curbei ponderale reprezintă al doilea simptom, putând fi continuu sau cu o succesiune de pierderi și mici recuperări, dar cu bilanț ponderal negativ. Copilul este apatic, iritabil, cu ostilitate față de mediu. Se produce o retardare staturo-ponderală marcată, care reflectă malabsorbția generalizată, întârzierea erupției dentare, modificări osoase, hipotonie musculară.

La examenul fizic se constată creșterea volumului abdominal, care contrastează cu slăbirea generală. Diareea, slăbirea și „abdomenul voluminos" constituie *triada celiacă*.

Evoluția bolii poate fi întreruptă de instalarea *„crizelor celiace"*, care constau în accentuarea diareei, deshidratare și acidoză, uneori cu sfârșit letal. Dacă boala nu este diagnosticată, crizele celiace, infecțiile respiratorii sau digestive recidivante determină o mortalitate de până la 50%.

În prezent, formele clinice cu expresie completă sunt tot mai mult înlocuite de forme cu tablou mono- sau paucisimptomatic.

Enteropatia glutenică a adultului

Simptomul major este tot diareea, întâlnită în 30-70% dintre cazuri, uneori cu aspect clasic steatoreic, dar frecvent constând în scaune neformate, păstoase sau apoase (3-20 evacuări/zi). Tulburările de tranzit sunt exacerbate de eforturi fizice excesive, stres psihic, alimentație bogată în grăsimi, infecții intercurente. Pierderea ponderală este constantă și se datorește nu numai malabsorbției, ci și reducerii aportului alimentar, prin anorexie. Sunt prezente și alte simptome dispeptice: dispepsie gazoasă, greață, vărsături, dureri abdominale moderate. Prezența durerilor cu caracter colicativ, sugerând o ocluzie intestinală, pune problema unei complicații: adenocarcinom intestinal, limfom sau stenoză intestinală. Se poate întâlni nicturia.

Manifestările extraintestinale sunt consecință a sindromului panmalabsorbtiv și au o expresie polimorfă. Manifestările hematologice constau în prezența sindromului anemic, condiționat de malabsorbția fierului și a acidului folic, iar în cazurile cu leziuni exprimate și extinse, interesând și ileonul, se produce și malabsorbția vitaminei B_{12}. Malabsorbția vitaminei K determină apariția unui sindrom hemoragipar, prin hipoprotrombinemie, cu posibile sângerări gastrointestinale, hipermenoree, epistaxis sau hematurie.

Afectarea osoasă se produce prin apariția osteopeniei, osteoporozei sau osteomalaciei, ca o consecință a malabsorbției calciului, a deficitului malabsorbtiv de vitamină D și a legării calciului de acizii grași neabsorbiți. Expresia clinică constă în dureri osoase la nivelul coloanei vertebrale, pelvisului, extremităților, inclusiv posibilitatea apariției fracturilor patologice (99). Sunt prezente modificări musculare, ca urmare a hipocalcemiei, hipomagneziemiei și hipopotasemiei, care constau în parestezii și slăbiciune musculară.

Manifestările endocrine constau în întârzierea menarhei, amenoree, infertilitate, impotență, semne de panhipopituitarism.

În unele cazuri se constată prezența manifestărilor neuropsihice: iritabilitate, depresie, semne de neuropatie periferică, crize convulsive de tip epileptiform.

Manifestările obiective sunt, de asemenea, foarte variate. Pierderea ponderală este cvasiconstantă, deși conservarea greutății normale nu exclude boala. Pot fi prezente edeme hipoproteinemice. Paloarea este consecința sindromului anemic pluricondiționat. Uneori se constată prezența unei hiperpigmentări cutanate. Hipocratismul digital poate fi prezent, dar nu este uzual.

Deficitul de vitamină A se traduce prin hiperkeratoză foliculară. În cazul coexistenței dermatitei herpetiforme se notează prezența leziunilor cutanate caracteristice. Cheilozisul și glosita se corelează cu deficitul de fier. Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă ulcerații aftoase pe mucoasa bucală.

Pot fi prezente semnele unei neuropatii periferice predominant senzoriale sau semne de mielopatie. Semnele Chvostek și Trousseau evidențiază o spasmofilie hipocalcemică, hipomagneziemică sau prin mecanism combinat. Afectarea osoasă se traduce prin dureri osoase spontane sau dureri în punct fix, în cazul fracturilor sau al colapsului vertebral.

Examenul obiectiv abdominal evidențiază prezența meteorismului și uneori a ascitei prin hipoproteinemie.

În prezent domină formele atipice de boală sau cu manifestări clinice minore, izolate sau uneori grupate: pigmentare, hipotensiune arterială, slăbire neexplicată, erupții cutanate, hipocratism digital, osteopatie izolată (dureri osoase, fracturi), neuropatie periferică, tulburări psihice, tulburări de creștere, infertilitate.

Nu rareori, o EG latentă este evidențiată clinic de o serie de factori intestinali sau extraintestinali, care necesită o inventariere atentă (tabelul II).

Explorări diagnostice

Explorarea malabsorbției

Cea mai importantă examinare este depistarea steatoreei și determinarea sa cantitativă. Testul absorbției D-xilozei, preferabil cu determinarea xilozemiei și aplicarea formulei de corecție pentru suprafața corporală, este modificat în 98% dintre cazurile cu EG și este recomandat ca test screening, pentru selectarea subiecților care necesită explorare morfologică prin biopsie intestinală (100,101). Malabsorbția vitaminică, evidențiată prin determinarea nivelului seric vitaminic, reprezintă un test cu accesibilitate restrânsă, cu excepția carotenemiei (bazale și provocate) și a determinării timpului de protrombină, cu efectuarea testului Kohler, pentru evidențierea malabsorbției vitaminei K (102).

Determinarea folatului seric poate fi utilizată ca test screening, iar testul de încărcare cu folat este totdeauna patologic (103,104). Hipovitaminoza B_{12} și testul Schilling modificat se constată în cazurile cu leziuni extinse, la nivelul ileonului.

Modificarea constantelor serice este consecința malabsorbției: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, scăderea nivelului zincului, potasiului, sodiului.

Explorarea permeabilității intestinale

Se bazează pe impermeabilitatea selectivă pentru moleculele polare mici și permeabilitate crescută față de moleculele polare intermediare: celobioză/manitol; lactuloză/manitol sau lactuloză/L-ramnoză (105). Testele sunt utile pentru screeningul familial și identificarea pacienților cu EG subclinică sau latentă.

Tabelul II

Factori care pot actualiza o enteropatie glutenică latentă (69)

Infecții gastrointestinale și infestații parazitare
– bacteriene: *E. coli, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Aeromonas*
– virale: rotavirus, astrovirus, adenovirus
– infestații parazitare: *Giardia, Cryptosporidium*
Deficiențe nutriționale
– sideropenie: aport inadecvat, pierderi
– deficit de acid folic: carență de aport, creșterea consumului (sarcină, afecțiuni cutanate)
– deficit de vitamină D: carență de aport, expunere insuficientă la radiații ultraviolete
Stres metabolic
– intervenții chirurgicale: gastrectomie, vagotomie, colecistectomie, apendicectomie
– pancreatită
– traumatisme
– sarcină, perioadă post-partum
– boli acute febrile (în principal infecții respiratorii)
Tumori maligne coexistente
– limfoame difuze
– tumori intestinale
– tumori esofagiene
– tumori gastrice

Examenul morfologic

Examenul endoscopic evidențiază la nivelul DII dispariția, reducerea numerică sau înălțimea diminuată a pliurilor circulare Kerkring (106,107). Confruntarea acestui aspect cu biopsia jejunală evidențiază o sensibilitate de 73%, o specificitate de 97% și o valoare predictivă pozitivă de 85%. Cunoașterea acestui aspect de către medicii care practică endoscopia are o deosebită importanță pentru diagnosticul EG. În prezența acestor modificări este obligatorie efectuarea biopsiei duodenale.

Biopsia mucoasei jejunale evidențiază unul dintre tipurile lezionale descrise. Examenul morfologic reprezintă în continuare „standardul de aur" pentru diagnostic (96). Conform criteriilor clasice, diagnosticul definitiv al EG se stabilește prin evidențierea atrofiei vilozitare, ameliorarea tabloului histologic sub regimul fără gluten și deteriorarea morfologiei mucoasei intestinale la provocarea cu gluten (110-114).

Tehnicile de culturi de mucoasă intestinală *in vivo*, cu determinări enzimatice, permit diagnosticul pe baza unei singure biopsii (110).

Principalele limite ale examenului morfologic clasic sunt reprezentate de caracterul static al explorării, care pune în evidență un aspect lezional, la un moment dat, invazivitatea și larga suprapunere între spectrul lezional al EG și al altor enteropatii, care-i conferă un caracter nespecific. Necesitatea dezvoltării unui test dinamic, care să evidențieze răspunsul specific la gluten, pentru a elimina confuzia dată de modificările histologice nespecifice, a condus la imaginarea testului de provocare prin instilarea rectală de gluten. Un test pozitiv constă în creșterea numărului de LIE și PMN la 4-6 ore de la provocare, cu rezoluție completă în 24 ore. Testul are un înalt grad de specificitate și sensibilitate, este minor invaziv, rapid, ușor de tolerat, nu necesită intubație orală și iradiere pentru poziționarea sondei, poate fi efectuat și la gravide. El poate fi utilizat și în scop screening pentru evidențierea sensibilității la gluten la subiecții la care biopsia jejunală este dificil de efectuat: copii, vârstnici, gravide, precum și în locul testului de provocare la gluten la subiecții cu EG aflați în remisiune sau la pacienții parțial tratați. Folosind o analiză discriminativă, este necesară o singură biopsie, efectuată la 4 ore de la instilarea glutenului (115, 116).

Biopsia de mucoasă gastrică poate evidenția un aspect de gastrită limfocitară (chiar în absența colonizării cu *H. pylori)* (117) și uneori există o creștere a numărului de LIE în biopsia mucoasei colice (118).

Examenul radiologic

Nu evidențiază modificări specifice, aspectul radiologic fiind comun cu al altor sindroame malabsorbtive, dar mai exprimat: tulburări tonomotorii (dilatări segmentare, contracturi), tranzit încetinit, modificări de relief (pliuri îngroșate sau ștergerea pliurilor până la „semnul mulajului", cu relief absent în segmentele dilatate) (fig. 7a, 7b). În formele fruste aspectul nu are nimic sugestiv. Examenul radiologic are valoare în diagnosticul complicațiilor: invaginație tranzitorie, ulcerații jejunoileale, limfom, carcinom intestinal (102).

Fig.7a. Enteropatie glutenică – examen baritat descendent.

Fig. 7b. Enteropatie glutenică – examen baritat descendent.

Explorări hematologice

Deficitul de acid folic este cvasiconstant și se manifestă prin: anemie macrocitară, cu indici eritrocitari modificați, uneori cu măduvă megaloblastică și modificări ale tabloului periferic: neutrofile plurisegmentate, metamielocite gigante. Concentrația folatului seric și eritrocitar este scăzută, testele de încărcare cu acid folic sunt modificate și testul excreției de FIGLU este pozitiv. Anemia este frecvent dimorfă, prin asocierea deficitului de fier. Prezența concomitentă a leucopeniei și trombocitopeniei alături de anemie sugerează un deficit sever de acid folic și/sau vitamină B_{12}.

Hiposplenismul se manifestă prin prezența de corpusculi Howell-Jolly, eritrocite „în țintă", trombocite gigante, creșterea numărului de trombocite (119).

Explorări imunologice

Modificările răspunsului imun umoral sunt utilizate în prezent ca teste de diagnostic cu valoare de screening în grupele populaționale cu risc (rude ale pacienților cu EG, sindroame de malabsorbție oligo- sau paucisimptomatice, boli asociate), teste cu valoare diagnostică, cu intenția de a reduce necesitatea efectuării biopsiei de mucoasă intestinală sau în scopul monitorizării evoluției sub tratament și a complianței la regimul fără gluten.

Explorările imunologice constau în principal în determinarea profilului imunologic jejunal și a celui seric.

Din punct de vedere conceptual, prezența simultană în sucul jejunal de anticorpi antigliadină, antiovalbumină și antilactoglobulină în titruri ridicate permite evocarea diagnosticului de EG sau a „terenului celiac", chiar în absența leziunilor morfologice (120).

Profilul imunologic seric urmărește anticorpii antigliadinici, antireticulinici și antiendomisiali. Anticorpii antigliadinici aparțin claselor IgA și IgG și sunt creditați cu o sensibilitate și specificitate diagnostică de aproximativ 90%, în studiile retrospective și de 70% în cele prospective. Specificitatea este însă mai redusă, fiind înregistrate rezultate pozitive și în bolile inflamatoare intestinale, dar în titruri mai scăzute. Utilizarea determinării izotipurilor anticorpilor antigliadinici crește sensibilitatea și specificitatea la aproximativ 100% (în ser sunt prezenți aproape exclusiv anticorpi IgA1 și IgG1). Valoarea testului este limitată în două împrejurări: la subiecții cu carență selectivă de IgA (prevalență 1/600 în populația generală și 2% printre pacienții cu EG), situație în care anticorpii IgA lipsesc și se indică determinarea anticorpilor antigliadinici IgG; la copii cu haplotip negativ HLA-DR 17 sau HLA-DR7, unde se înregistrează valori mai scăzute ale titrului anticorpilor antigliadinici, față de cei cu haplotipurile respective pozitive, ceea ce scade valoarea de test screening sau indicator de activitate a determinării acestui tip de anticorpi (121,122,123,124).

În afara valorii diagnostice și de test screening, determinarea anticorpilor antigliadinici are indicație în monitorizarea evoluției bolii (normalizarea după trei luni de la inițierea regimului fără gluten), pentru identificarea noncomplianței la regim (persistența titrului ridicat), stabilirea momentului practicării biopsiei intestinale de control la pacienții la care se practică provocarea cu gluten (creșterea titrului anticorpilor indică momentul rebiopsierii) și identificarea pacienților cu complicații maligne de tipul limfomului intestinal (96).

Anticorpii antireticulinici (tip R1) IgA au o sensibilitate mică, de 40-50%, dar o specificitate mai mare decât anticorpii antigliadinici. Se corelează cu gradul alterațiilor vilozitare și titrul lor scade odată cu rezoluția procesului morfologic.

Anticorpii antiendomisiali sunt anticorpi IgA, autoantigenul fiind o transglutaminază tisulară. Sunt prezenți la 90-100% dintre pacienții cu EG netratată și atrofie vilozitară totală, la numai 30% dintre cei cu leziuni infiltrative-hiperplastice și atrofie vilozitară parțială și la 47% dintre cei cu regim de excludere parțială a glutenului. Titrul scade semnificativ sub regim fără gluten și odată cu refacerea morfologică a mucoasei. Are valoare foarte bună în diagnosticul formelor floride, dar limitată pentru formele fruste sau latente (125, 126).

Utilizarea conjugată a întregii game de anticorpi IgA și IgG antigliadinici, IgA antireticulinici și IgA antiendomisiali crește marcat performanța diagnostică (127).

Testele cutanate la gluten sau fracțiunile sale nu sunt utile pentru diagnostic. Poate fi efectuat testul de inhibiție a migrării leucocitare în prezența fracțiunilor glutenului (128).

Bilanțul genetic

Stabilirea haplotipului de susceptibilitate HLA este utilă în principal la subiecții la care există dubii diagnostice după explorarea uzuală prin teste malabsorbtive, serologice sau morfologice. Se apreciază că membrii familiilor subiecților cu EG care au haplotipurile cunoscute pentru susceptibilitatea la EG ar trebui supuși testelor screening, iar în caz de pozitivitate a acestora, biopsiei intestinale.

Forme clinice

Spectrul sensibilității la gluten este foarte larg, individualizându-se mai multe tipuri clinico-morfologice distincte.

Enteropatia glutenică clasică sau completă

Reprezintă 30-40% din totalitatea subiecților cu intoleranță la gluten și corespunde formelor cu simptomatologie clinică majoră și modificări lezionale severe de gradul 3 sau 4.

Enteropatia glutenică subclinică sau asimptomatică

Definește prezența leziunilor morfologice ale mucoasei intestinale, compatibile cu enteropatia glutenică, dar având o simptomatologie minoră (anemie feriprivă sau prin deficit de acid folic, osteoporoză), la care malabsorbția poate fi evidențiată numai prin teste sensibile de explorare.

Enteropatia glutenică latentă

Termenul „latent" poate avea un dublu sens:

- *latență în sens morfologic,* care corespunde pacienților cu dermatită herpetiformă, cu morfologie intestinală normală, dar care dezvoltă leziuni intestinale după încărcarea orală cu gluten (129);
- *latență în sens clinic,* care definește existența unui spectru lezional intestinal foarte variat, de la tipul 1 la 4, dar fără prezența simptomatologiei, boala fiind „prezentă, dar nemanifestă" (97). Această condiție poate fi evidențiată prin efectuarea biopsiei intestinale la rudele de gradul I ale pacienților cu enteropatie glutenică, la pacienții cu complicații acute (jejunoileită difuză, perforații, ulcerații, stenoze, limfoame sau adenocarcinom intestinal) și cu istoric nerelevant sau la subiecții la care boala este relevată de o serie de factori care o aduc pe plan clinic. Existența reală a latenței clinice subliniază opinia tot mai larg acceptată că sensibilitatea la gluten este, în general, o condiție asimptomatică (85).

Enteropatia glutenică tranzitorie

Este un concept asupra căruia nu există un acord unanim, enteropatia glutenică fiind, prin definiție, o condiție de intoleranță permanentă față de gluten. Din acest cadru de intoleranță tranzitorie ar face parte pacienții care au prezentat un aspect histologic tipic de mucoasă atrofică, cu restabilirea structurii morfologice normale după excluderea glutenului și la care nu se înregistrează o deteriorare morfologică a mucoasei după reexpunerea la gluten (96).

Sprue refractar

Se definește ca fiind condiția în care, în mod primar sau secundar, pe parcursul evoluției bolii, excluderea glutenului din alimentație nu conduce la restaurarea morfologiei intestinale normale la un pacient cu enteropatie glutenică.

Sprue refractar reprezintă un cadru eterogen din punct de vedere al tabloului clinic, istoriei naturale și modificărilor serologice. Se constată că aici pot fi incluse cel puțin trei cadre nosologice distincte (130):

- *enteropatia autoimună a adultului,* cu prezența de anticorpi antieritrocitari și care răspunde la tratamentul imunosupresiv (corticosteroizi, azatioprină, ciclosporină);
- *enteropatia alergică*, la alergeni alimentari neidentificați, care necesită testări alergologice și regimuri de excludere;
- *limfomul intestinal „criptic"* sau cu grad scăzut de malignitate, caracterizat prin prezența de limfocite intraepiteliale monoclonale, citologic normale, dar cu fenotip anormal față de pacienții cu enteropatie glutenică (TCR^-, CD_8^-, CD_4^- și CD_3^-). Teoretic, acești pacienți ar fi tributari chimioterapiei, deși nu există încă o conduită standardizată.

Diagnosticul de sprue refractar este unul de excludere, care presupune eliminarea noncomplianței la regimul fără gluten, a limfomului intestinal, jejunitei ulcerative, giardiazei, sindromului intestinului subțire contaminat, bolii Whipple.

Sprue colagen

Are o poziție nedefinită. Trăsătura histologică distinctă o constituie prezența unui depozit masiv de colagen subepitelial. Înrudirea cu colita colagenă este discutabilă. Răspunsul terapeutic la excluderea glutenului este absent (131).

Boli asociate cu enteropatia glutenică

Haplotipul HLA-DR17 pare să predispună nu numai la EG, ci și la alte boli care se pot asocia cu ea, în patogeneza cărora intervin mecanisme autoimune (tabelul III).

Trăsăturile comune întâlnite și în EG certă, care permit o apropiere a acestor boli de spectrul sensibilității la gluten, constau în: creșterea permeabilității intestinale, titrul înalt de anticorpi antigliadinici și creșterea numărului de LIE în mucoasa intestinală. Astfel, se pare că spectrul sensibilității la gluten se extinde și asupra altor organe sau țesuturi, prin intermediul unor mecanisme patogenetice imune, care își au originea în tractul gastrointestinal, fiind amorsate de un antigen enteral (posibil glutenul). Fără a fi identificate cu certitudine, pot fi prezumate mai multe mecanisme patogenetice care conduc la pierderea toleranței față de antigenii alimentari: deficitul selectiv IgA; disfuncționalitatea epiteliului intestinal, care printr-o procesare anormală a antigenilor alimentari îi transformă în produși imunogeni; modificarea funcției celulelor epiteliale sub acțiunea citokinelor eliberate de celulele T și macrofagele activate, cu creșterea expresiei antigenelor HLA clasa a II-a sau modificarea expresiei componentului secretor pe celulele epiteliale intestinale; modificarea permeabilității epiteliului intestinal; expansiunea populației T γ/δ la nivelul epiteliului intestinal (133).

Dermatita herpetiformă trebuie abordată în mod distinct. Ea reprezintă de fapt o manifestare clinică și imunologică a spectrului sensibilității la gluten. Dermatita herpetiformă este o afecțiune cutanată, caracterizată prin leziuni papulo-veziculare pruriginoase și depozite granulare de IgA situate la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. Dermatita herpetiformă și EG sunt considerate boli înrudite, având trăsături genetice, clinice, histologice și imunologice comune.

Din punct de vedere genetic se întâlnește haplotipul HLA-DR17, DQ2, în configurația cis. Histologic, 20-100% dintre subiecții cu dermatită herpetiformă prezintă spontan leziuni ale mucoasei intestinale asemănătoare cu ale EG, inclusiv electronomicroscopic, care pot avea însă o distribuție parcelară (necesită biopsii multiple, etajate, pentru identificare) (85). În cazurile în care modificările morfologice sunt absente, ele pot fi provocate prin administrarea de gluten, constituind conținutul termenului de „enteropatie glutenică latentă", individualizată de Weinstein (129).

Manifestările clinice intestinale au rareori echivalent clinic, iar sindromul malabsorbtiv, dacă există, este minor (sideropenie, deficit de acid folic), dar există predispoziția spre dezvoltarea de limfoame intestinale. Modificările imunologice comune cu EG constau în prezența anticorpilor antigliadinici, antireticulinici și antiendomisiali, ca și în evidențierea creșterii densității LIE cu raport modificat $\delta\gamma/\alpha\beta$ (134).

Din punct de vedere terapeutic, excluderea glutenului determină ameliorarea leziunilor morfologice ale mucoasei intestinale, ca și a celor cutanate.

Evoluție. Complicații

Istoria naturală a EG este punctată de perioade de remisiune spontană și recăderi. Boala

Tabelul III

Boli asociate cu enteropatia glutenică (132)

Afecțiuni	Asociere	
	Sigură	Posibilă
Endocrinologice	Diabet zaharat insulino-dependent Boli tiroidiene Sindrom pluriglandular tip III (tiroidită, diabet insulino-dependent, vitiligo)	Boala Addison
Imunologice și hematologice	Deficit selectiv IgA Sarcoidoză Sindrom Sjögren	Purpură trombocitopenică-autoimună
Cardiopulmonare	Pericardită idiopatică recurentă	
Digestive	Ulcerații bucale recurente Colită colagenă primitivă Boli inflamatorii intestinale Insuficiență exocrină pancreatică Hepatită cronică	Ciroză biliară
Renale	Glomerulonefrită cu depozite mezangiale IgA	
Oculare	Cherato-conjunctivită Coroidită	
Osteoarticulare	Poliartrită reumatoidă Artrite nespecifice	
Boli maligne	Limfomul malign Adenocarcinomul intestinului subțire	Cancer esofagian Cancer pancreatic
Neuropsihice	Calcificări cerebrale	Schizofrenie

nerecunoscută și netratată evoluează spre instalarea unui sindrom malabsorbtiv cu expresie clinică și biologică severă și sfârșit letal.

Evoluția bolii este marcată de posibilitatea apariției unor numeroase complicații.

Boli maligne

Frecvența cu care se întâlnesc limfoamele maligne și alte neoplazii ale tractului gastrointestinal în EG nu este o asociere întâmplătoare, ci o complicație.

S-au identificat trei factori majori de risc: sexul (predominanța sexului masculin), durata bolii (aproximativ 21 de ani pentru limfoamele maligne și 38,5 ani pentru carcinoame) și nerespectarea regimului fără gluten. Riscul relativ al bolnavilor cu enteropatie glutenică de a dezvolta neoplazii maligne este de 2-3 ori mai mare față de populația generală (135). Riscul relativ pentru limfoame este de 77,8 la pacienții cu regim care conține gluten și se situează la nivelul populației generale pentru cei care aderă strict la regimul fără gluten de cinci sau mai mulți ani. Riscul de dezvoltare a adenocarcinomului intestinal este de 83, iar pentru cancerele bucale, ale faringelui sau esofagului, de 22,7. Efectul protector al regimului fără gluten este ilustrat elocvent de faptul că rata mortalității la bolnavii diagnosticați cu enteropatie glutenică în copilărie și care aderă strict la regimul fără gluten este similară cu cea a populației generale (136), ceea ce impune eliminarea glutenului pe termen nedefinit.

Pentru limfoame s-au delimitat două stări premaligne: atrofia splenică și a ganglionilor limfatici și creșterea concentrației serice a IgA la un subiect aflat sub regim fără gluten. Din punct de vedere histologic, se dezvoltă limfoame cu celule T, utilizându-se termenul de *„limfoame cu celule T asociate enteropatiei"* (138). Localizarea se face predominant la nivelul jejunului (limfoamele primitive predominant la nivelul ileonului). Leziunile sunt frecvent multicentrice, cu adenopatii mezenterice și cu evoluție letală pe termen scurt (137). Tabloul clinic se conturează de obicei ca o urgență abdominală: ocluzie sau perforație, uneori precedată de un sindrom dureros abdominal cu caracter subocluziv și manifestări de ordin general, la un pacient fără EG cunoscută. Mai rar, simptomatologia se instalează la un pacient cu enteropatie glutenică diagnosticată, care devine nonresponsiv la regimul fără gluten, la care recade diareea, apar simptome de ordin general dominate de pierderea în greutate și frecvent febră (136,137).

Diagnosticul este dificil și se bazează pe biopsia intestinală, examenul radiologic al intestinului subțire, ultrasonografia și tomografia computerizată abdominală. Uneori diagnosticul se stabilește numai prin laparotomie (137) sau la examenul necroptic.

Dintre celelalte neoplazii, se semnalează frecvența crescută a *cancerului esofagian,* bucal, faringian și a *adenocarcinomului jejunal*. Tabloul clinic al adenocarcinomului intestinal este dominat de hemoragia digestivă manifestă sau, mai frecvent, de anemia posthemoragică prin sângerări repetate subclinice, simptome de ordin general sau manifestări de tip subocluziv sau ocluziv (137). Spre deosebire de limfoame, în cazul adenocarcinomului intestinal, se pare că regimul de excludere a glutenului nu are efect protector, predispoziția spre dezvoltarea acestui tip de complicație malignă fiind mai curând genetică (98).

Jejunoileita ulcerativă

Apartenența jejunoileitei ulcerative la cadrul nosologic al enteropatiei glutenice este discutabilă și este reflectată și de variatele denumiri sub care apare în literatura gastroenterologică: enterită cronică ulcerativă idiopatică, jejunită cronică ulcerativă negranulomatoasă, duodeno-jejunoileită cronică nespecifică ulcerativă (139, 140).

Ulcerele au, în mod obișnuit, dispoziție transversală și se localizează la nivelul jejunului sau ileonului. Adesea sunt profunde și interesează inclusiv stratul muscular. Apartenența la enteropatia glutenică se bazează pe prezența unui grad variabil de atrofie vilozitară în zona adiacentă sau pe mucoasa distală ulcerului (139) și pe posibilul răspuns la regimul fără gluten. Argumente suplimentare sunt reprezentate de constituția genetică similară, reflectată de structura HLA, prezența de anticorpi antiendomisiali și istoricul familial. Pe baza monoclonalității celulelor T în jejunoileită și în limfoamele intestinale, se sugerează că jejunoileita ulcerativă poate fi o manifestare a limfomului cu celule T asociat enteropatiei (141).

Tabloul clinic este dominat de sindromul sever de malabsorbție, diaree, pierdere în greutate și apariția complicațiilor: hemoragie, perforație, ocluzie intestinală. Diagnosticul se bazează pe examenul radiologic, endoscopic sau laparotomie.

Complicații endocrine

În EG severă apar manifestări de panhipopituitarism. Primele simptome sunt legate de disfuncția gonadică, apoi apar semnele insuficienței corticosuprarenale, prin deprimarea axului cortico-suprarenal. Uneori se dezvoltă un hiperparatiroidism secundar malabsorbției de calciu și vitamină D.

Manifestări neuropsihice

Manifestările neurologice constau în neuropatie mixtă senzitivă și motorie, prezența semnelor de suferință medulară (prin demielinizarea cordoanelor laterale și posterioare sau degenerare izolată a cordoanelor dorsale) sau a sindromului cerebelos (degenerare corticală cerebelară). Manifestările psihiatrice îmbracă aspecte variate: depresie, nevroză anxioasă, obsesivă. Se semnalează o asociere între enteropatia glutenică, crizele de epilepsie și prezența calcificărilor cerebrale (144).

Osteopatia metabolică

Tulburarea metabolismului osos se traduce prin osteomalacie, osteopenie și osteoporoză.

Osteomalacia este o afecțiune osoasă caracterizată prin mineralizare deficitară a matricei osoase din cauza unui deficit al vitaminei D și a perturbării metabolismului fosfocalcic. Clinic, se caracterizează prin dureri osoase, pseudofracturi sau deformări osoase, iar biochimic prin creșterea fosfatazei alcaline, în timp ce nivelul calciului și al fosfatului este adesea normal. Diagnosticul de certitudine se bazează pe biopsia osoasă.

Osteoporoza este caracterizată prin scăderea masei osoase pe unitatea de volum și modificarea microarhitecturii osoase, ceea ce determină creșterea riscului de fractură. Diagnosticul se stabilește prin măsurarea densității minerale osoase prin absorbțiometrie mono- sau bifotonică sau cu ultrasunete. Densitatea minerală osoasă se exprimă prin scorul T, care reprezintă compararea densității osoase a pacientului față de cea a tinerilor normali.

Osteopenia se definește printr-un scor între -1 și -2,5, osteoporoza printr-un scor de -2,5, iar osteoporoza gravă printr-un scor mai mic de -2,5 cu prezența de fracturi de fragilitate.

Densitatea minerală osoasă este aproape totdeauna redusă în enteropatia glutenică și, în general, nu există o corelație între simptomele malabsorbției și gradul osteoporozei. Osteoporoza se întâlnește atât la pacienții simptomatici, cât și la cei asimptomatici. În cadrul populației cu osteoporoză, rata enteropatiei glutenice diagnosticate prin determinarea anticorpilor antigliadinici și efectuarea biopsiei de mucoasă intestinală este de 10 ori mai mare față de populația generală (143).

Din punct de vedere clinic, osteoporoza se traduce prin dureri osoase și prezența de fracturi spontane sau la traumatisme minore, inclusiv colaps vertebral.

Prezența defectelor smalțului dentar trebuie să incite la o investigație pentru excluderea enteropatiei glutenice.

Complicații rare

Sunt reprezentate de crioglobulinemie și vasculită, sindrom hemoragipar prin hipovitaminoză K, tetanie, volvulusul sigmei sau cecului, megacolon, ascită chiloasă, amiloidoză generalizată.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul complet al EG cuprinde: recunoașterea bolii, precizarea etapei evolutive (fază de activitate sau perioadă de remisiune), recunoașterea formei clinice sau a celei anatomoclinice, identificarea asocierilor, recunoașterea complicațiilor.

Diagnosticul de EG se bazează pe criterii clinice, biochimice (sindromul carențial, teste de malabsorbție), radiologice, morfologice, hematologice, imunologice, bilanțul genetic și criteriul terapeutic (ameliorare clinică, biologică și histologică la regimul fără gluten).

Conform criteriilor stabilite în 1970 de Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică (ESPGAN), diagnosticul de EG necesită trei examinări morfologice ale mucoasei intestinale: bazală, după excluderea glutenului, pentru a certifica ameliorarea histologică și după testul de provocare, prin reintroducerea glutenului, pentru a evidenția reapariția modificărilor morfologice (110).

Având în vedere riscul unei deteriorări importante a morfologiei mucoasei intestinale și al reapariției manifestărilor clinice, în prezent nu mai sunt considerate necesare trei biopsii pentru confirmarea diagnosticului de enteropatie glutenică. Provocarea cu gluten este contraindicată la copiii și adulții care prezintă complicații ale enteropatiei glutenice.

Deși se acceptă că o singură biopsie, care evidențiază leziuni caracteristice pentru enteropatia glutenică, asociată cu un răspuns clinic neechivoc la regimul fără gluten, ar oferi argumente suficiente pentru diagnostic (110), totuși majoritatea autorilor consideră că pentru un diagnostic cert este necesară și o a doua biopsie, care să evidențieze ameliorarea histologică a mucoasei intestinale sub regimul fără gluten (111). Intervalul de timp la care se efectuează a doua biopsie sub regimul fără gluten nu este standardizat, dar se propune un interval minim de 3-6 luni, ținând cont de faptul că răspunsul histologic se instalează la distanță de ameliorarea clinică (112). Uneori, restaurarea morfologică completă poate dura doi ani sau nu se poate înregistra niciodată (113).

Necesitatea efectuării a trei biopsii se menține pentru copiii în vârstă sub doi ani, având în vedere că modificările morfologice ale mucoasei intestinale sunt nespecifice și pot fi cauzate și de alte boli care apar la această vârstă: alergia la proteinele din lapte de vacă, intoleranța tranzitorie la gluten, atrofia vilozitară postinfecțioasă, giardiază (110). Serologia pozitivă, în contextul modificărilor morfologice bazale, și ameliorarea ei sub regimul fără gluten constituie argumente în plus pentru diagnosticul de enteropatie glutenică.

Determinarea limfocitelor intraepiteliale și a limfocitelor cu receptori γ/δ poate reprezenta un marker de susceptibilitate pentru boală, chiar în formele fruste sau latente (65, 78).

Tehnicile de cultură de mucoasă intestinală *in vitro*, cu determinări enzimatice, permit diagnosticul de enteropatie glutenică pe baza unei singure biopsii (114).

Predispoziția genetică la boală, în principal la rudele bolnavilor cu EG, poate fi identificată teoretic prin determinarea densității LIE, cu modificarea receptorilor de tip γ/δ și a haplotipului HLA. Enteropatia glutenică latentă se poate diagnostica prin determinarea conjugată a LIE și a profilului imunologic jejunal și seric.

Diagnostic diferențial

Diferențierea se face față de alte enteropatii care evoluează cu malabsorbție (boala Crohn, sindromul de ansă oarbă, enteropatia stomacului operat) și de pancreatita cronică (se va ține cont de posibilitatea afectării pancreatice în EG prin deficit de stimulare hormonală și componenta de „pancreatopatie trofopatică"). Modificările morfologice nespecifice impun excluderea altor boli intestinale: boală Whipple, limfoame difuze, gastroenterita eozinofilică, boli parazitare intestinale, sindroame de imunodeficiență câștigată.

Leziuni similare cu cele descrise în tipul 1 și 2 se întâlnesc în afara enteropatiei glutenice în: boala intestinală tropicală, infecții virale acute (virusul *Norwalk*) sau infestații parazitare (*Giardia, Criptosporidia*), sindromul intestinului subțire contaminat, enteropatia din SIDA, boala grefei contra gazdă. De asemenea, leziunile de tip 3 nu sunt specifice pentru enteropatia glutenică și se semnalează în sindroamele de imunodeficiență, boala imunoproliferativă a intestinului subțire, limfomul intestinal, leziunile induse de medicamente, infestațiile parazitare (lambliaza, criptosporidiaza), hipersensibilitatea la proteinele din alimente (lapte, ouă, pește), leziuni diverse (sindrom Zollinger-Ellison, transplant) (81).

Un aspect particular îl reprezintă diareile grave, rebele, rezistente la excluderea glutenului („diarei intratabile") prin:

- deficite imunitare congenitale sau câștigate (carență selectivă IgA, IgA și IgG2, hipogamaglobulinemie globală, imunodeficiență T);
- deficit de expresie a antigenilor de histocompatibilitate;
- enteropatie autoimună (enteropatie cu atrofie vilozitară, prezența de anticorpi antienterocitari, apariția pe parcursul evoluției bolii și a altor categorii de autoanticorpi specifici de organ);
- tulburări primitive de dezvoltare enterocitară (145, 146).

Leziunile de tip hipoplastic-atrofic necesită o abordare metodică (85):

- leziuni produse prin mecanism imun: sprue refractar, diareea protactată a copilului (varianta imunologică), sclerodermia, limfomul intestinal difuz, boala grefei contra gazdă, kwashiorkor;
- leziuni produse prin mecanisme neimune: ischemie, enterită de iradiere, procese inflamatorii (boala Crohn difuză cicatrizantă).

La copil, în mod particular, se pune problema excluderii:

- intoleranței la proteinele din laptele de vacă;
- anomaliilor epiteliale: atrofia microvilozitară și displazia epitelială și a
- malabsorbției tranzitorii, după episoade de gastroenterită virală.

Prognostic

Recunoașterea dependenței față de gluten a modificat radical prognosticul bolii, prin aderența bolnavului la un regim cu excluderea totală a glutenului din alimentație. Prognosticul rămâne totuși rezervat, din cauza posibilității survenirii numeroaselor complicații și, în principal, a celor maligne.

Tratament

Excluderea glutenului din alimentație

Reprezintă măsura terapeutică fundamentală. Deoarece susceptibilitatea individuală este foarte diferită, regimul trebuie să tindă spre eliminarea completă a glutenului din alimentație. Câștigarea complianței bolnavului presupune furnizarea tuturor informațiilor privind evoluția bolii și riscul apariției posibilelor complicații și o cooperare strânsă între medicul curant, un dietetician experimentat și pacientul avizat.

Transpunerea în practică a regimului fără gluten întâmpină dificultăți în special la copii, situație în care este necesară cooperarea părinților și a autorităților școlare. Consolidarea încă din copilărie a unor obiceiuri alimentare adecvate face mai ușoară respectarea regimului la vârsta adultă.

Realizarea practică a regimului fără gluten impune respectarea a două principii majore: excluderea totală a alimentelor cu conținut în gluten și compensarea deficitelor astfel create cu alimentele permise.

Excluderea totală a produselor care conțin gluten presupune eliminarea tuturor preparatelor care conțin făină de grâu, orz, ovăz sau secară. Se acordă o atenție deosebită preparatelor cu conținut disimulat în gluten: unele brânzeturi, conserve de carne și pește în sos, tocături de carne, cârnați, mezeluri, fasole uscată în conserve, supe care conțin făină, creme pentru copii, caramele, înghețată etc.

Pacientul trebuie să se transforme într-un „cititor inveterat al etichetelor" pentru a identifica ingredienții folosiți în diferite produse comerciale. Societățile bolnavilor cu EG au pus în circulație materiale informative detaliate cu alimentele permise și interzise.

Se consideră ca „sigur" un aport mai mic de 50 mg de gluten/zi, față de o medie a consumului, în țările vestice, de aproximativ 13 g (147). Sensibilitatea individuală la gluten este însă foarte diferită. Pacienții care respectă un regim corespunzător „codului de alimentație fără gluten", definit ca un aport de gluten din cereale mai mic de 0,3% și care continuă să fie simptomatici, devin asimptomatici când aderă la o alimentație care nu conține gluten detectabil (148).

Pentru realizarea compensării deficitului produs prin excluderea glutenului se apelează la consumul de orez, cartofi, porumb și făină de soia. Se asigură o rație calorică suficientă, alimentația fiind completă, cuprinzând toate produsele alimentare și evitându-se monotonia.

Restricția aportului lipidic este utilă și trebuie avută în vedere asocierea frecventă a carenței dizaharidazice, în special lactazice. În cazul carenței lactazice, care impune restricțiile alimentare corespunzătoare, se indică suplimentarea cu 500-1000 mg/zi a aportului de calciu.

Regimul fără gluten determină ameliorarea clinică biologică și histologică (cu decalaj în timp față de răspunsul clinico-biologic). Restabilirea morfologiei vilozitare normale necesită timp mai îndelungat (3-6 luni sau chiar 1-2 ani) și se produce din sens distal în sens proximal (149). La un număr de pacienți, în ciuda remisiunii clinice, persistă modificări histologice de diferite grade. Cauzele de eșec sunt reprezentate de lipsa complianței la regimul fără gluten, consumul de preparate cu conținut disimulat în gluten, enteropatie glutenică refractară sau diagnostic eronat.

Având în vedere faptul că sensibilitatea la gluten este o condiție permanentă, excluderea glutenului trebuie să se facă pe toată durata vieții pacientului.

Măsuri terapeutice cu caracter patogenetic și funcțional

Corticoterapia este rezervată unui număr limitat de cazuri care nu răspund la excluderea glutenului sau bolnavilor în faza acută, cu alterare marcată a stării generale, la care nu se poate aștepta răspunsul la măsurile dietetice, la care răspunsul se instalează prea lent, care refuză sau nu tolerează regimul fără gluten sau prezintă complicații (jejunoileită ulcerativă) (96,98,130).

Tratamentul imunosupresiv (azatioprină, ciclofosfamidă, ciclosporină) se indică, cu rezultate variabile, în enteropatia glutenică refractară.

Prezența documentată a populării bacteriene intestinale impune tratamentul oral cu antibiotice.

Sunt încă în faza experimentală încercări de a realiza o imunomodulare a răspunsului imun specific în enteropatia glutenică. Astfel, administrarea de imunoglobulină CTLA-4 scade expresia CD 25, ICAM-1, producția de citokine (IL-2 și interferon-γ) și induce apoptoza la aproximativ 10% dintre celulele T. Implicațiile practice în tratamentul enteropatiei glutenice sunt discutabile (150).

Tratamentul substitutiv

Vizează corectarea insuficiențelor secretorii enzimo-digestive. Persistența steatoreei, sub regimul fără gluten, constituie o indicație pentru utilizarea preparatelor de fermenți pancreatici.

Reechilibrarea biologică

Vizează reechilibrarea hidroelectrolitică, corectarea deficitelor vitaminice, restabilirea echilibrului proteic, corectarea anemiei.

Rareori, în cazurile cu denutriție severă și fără răspuns la excluderea glutenului, poate fi necesară nutriția enterală sau parenterală.

O atenție particulară se acordă deficitului de acid folic, având în vedere intercondiționarea dintre modificările morfologice enterocitare și deficitul de acid folic.

Tratamentul complicațiilor

Complicațiile maligne

În cazul limfoamelor intestinale se recurge la rezecție intestinală, dacă leziunile sunt limitate la intestin, și la chimio- și radioterapie, dar cu o foarte scăzută rată de supraviețuire. Tratamentul este chirurgical în adenocarcinomul jejunal.

Jejunoileita

Beneficiază de tratament chirurgical, constând în rezecția intestinală, în cazul în care ulcerațiile interesează un segment limitat. În cazurile nechirurgicale se apelează la regim strict fără gluten și medicație asociată: corticosteroizi și azatioprină.

Osteopatia metabolică

Osteomalacia beneficiază de tratament cu calciu și vitamină D. Tratamentul osteoporozei constă în excluderea glutenului din alimentație și efectuarea tratamentului hormonal de substituție la femeile în menopauză sau administrarea de bifosfonați sau calcitonină (151). La pacienții cu osteopenie, dar fără osteoporoză constituită, se recomandă renunțarea la fumat, se instituie restricția de gluten, se administrează 1500 mg calciu/zi și se monitorizează densitatea minerală osoasă la interval de un an.

Profilaxie

Având în vedere ponderea factorului genetic, nu se poate vorbi despre o prevenire a enteropatiei glutenice, ci a recăderilor ei cel mult. Profilaxia recăderilor se obține prin menținerea regimului fără

gluten și după obținerea remisiunii clinico-biologice și morfologice. Evitarea factorilor exogeni care pot aduce pe plan clinic o EG latentă reprezintă, de asemenea, măsuri utile pentru prevenirea recăderilor.

Adoptarea unei strategii active de depistare a formelor subclinice sau latente de enteropatie glutenică la rudele de gradul I ale pacienților cu boală cunoscută, screeningul subiecților cu boli autoimune (diabet zaharat, tiroidită Hashimoto, artrită reumatoidă) sau al celor cu osteoporoză instalată la o vârstă sub 50 de ani pot reprezenta direcții promițătoare (87).

Bibliografie

1. Dicke WK. Simple treatment for the syndrome of Gee-Herter. Ned Tidjdschr Geneeskd 1941; 85: 1715-1716.

2. Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Utrecht. Univ of Utrecht, MD Thesis, 1950.

3. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with coeliac disease. Acta Paediatr 1953; 42: 223-231.

4. Shiner M. Duodenal biopsy. Lancet 1956; 1: 17-19.

5. Catassi C, Fabiani E, Rätsch IM et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentric antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. Acta Paediatr 1996; 85 (suppl 412): 29-35.

6. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Ström M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. Ann Allergy 1992; 69: 66-70.

7. Fasano A. Where have all the American celiacs gone ? Acta Paediatr 1996; 85 (suppl 412): 20-24.

8. Johnston SD, Watson RGP, McMillan SA et al. Preliminary results from follow-up of a large scale population survey of antibodies to gliadin, reticulin and endomysium. Acta Paediatr 1996; 85 suppl 412): 61-64.

9. Catassi C, Rätsch IM, Fabiani E et al. Coeliac disease in the 2000: exploring the iceberg. Lancet 1994; 343: 200-203.

10. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease: active, silent, latent, potential. Gut 1993; 34: 150-151.

11. Stevens FM, Egan-Mitchell B, Cryan E et al. Decreasing incidence of coeliac disease. Arch Dis Child 1987; 62: 465-468.

12. Weile B, Carell B, Nivenius K, Krasilnikoff PR. Striking difference in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. J Pediatr Gastroenterol 1995; 21: 64-68.

13. Ciclitira PJ. Celiac disease. In: Yamada T et al. eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott – Williams Wilkins, 1999; vol II, ch 74 1660-1676.

14. Wriegley CW, Bietz JA. Protein and amino-acids. In: Y Pomenanz ed. *Wheat: chemistry and technology.* Amer Assoc Cereal Chemistry 1988; vol I: 159-275.

15. Wieser H. Chemistry of gliadins. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3: 102-107.

16. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. V. Some experiments on the cause of the harmful effect of wheat gliadin. Acta Paediatr 1955; 44: 465-469.

17. Frazer AC. Pathogenic concepts of the malabsorption syndrome. Gastroenterology 1960; 38: 389-398.

18. Kasarda DD, Okita TW, Bernardin JE et al. Nucleic acid (cDNA) and amino-acid sequencies of alpha-type gliadins from wheat (*Triticum aestivum).* Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 4712-4716.

19. Tatham AS, Marsh MN, Wieser H, Shewry PR. Conformational studies of peptides corresponding to the coeliac activating regions of wheat α-gliadin. Biochem J 1990; 270: 313-318.

20. Lundin K, Scott H, Hansen T. Gliadin specific HLA-DQ (A_1* 0501, B_1* 0201) restricted cells isolated from the small intestinal mucosa of coeliac patients. J Exp Med 1993; 178: 187-196.

21. Frazer AC, Fletcher RF, Ross CA et al. Gluten-induced enteropathy: the effect of partially digested gluten. Lancet 1959; 2: 252-255.

22. Douglas AP. The binding of a glycopeptide component of wheat gluten to intestinal mucosa of normal and coeliac subjects. Clin Chim Acta 1976; 73: 357-361.

23. Kagnoff MK. Immunopathogenesis of coeliac disease. Immunol Invest 1989; 18: 499-508.

24. Mytotte M, Egan–Mitchell B, Fottrell P et al. Family studies in coeliac disease. QJ Med 1974; 171: 359-361.

25. Polanco I, Biemond I, van Leeuwen A et al. Gluten-sensitivity in Spain: genetics and environmental factors. In: McConnell RB ed. *The genetic of coeliac disease.* Lancaster: MTP Press 1981: 235-250.

26. Giles RC, Capra JD. Structure, function and genetics of human class II antigen. Adv Immunol 1985; 37: 1-71.

27. Trowsdale J, Campbell DR. Physical mape of the human HLA region. Immunol Today 1988; 9: 34-35.

28. Falchuk ZM, Rogentine GM, Strobe W. Predominance of histocompatibility antigen HLA-B8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J Clin Invest 1972; 51: 1602-1606.

29. Stokes PL, Asquith P, Holmes GKT et al. Histocompatibility antigens associated with adults coeliac disease. Lancet 1972; 2: 162-164.

30. Sollid LM, Markussen G, Ek J et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular alpha/beta heterodimer. J Exp Med 1989; 169: 345-350.

31. Ploski R, Ek J, Thorsby E et al. On the HLA-DQ (α_1*0501, β_1*0201)-associated susceptibility in celiac disease. A possible gene dosage effect of DQβ_1*0201. Tissue Antigens 1993; 41: 173-182.

32. Congio M, Ciecca F, Fran F et al. A gene dosage effect of the DQA_1*0501/DQB_1*0201 allelic combination influences the clinical heterogenity of celiac disease. Hum Immunol 1994; 40: 138-143.

33. Kagnoff MF. Understanding the molecular basis of coeliac disease. Gut 1990; 31: 497-499.

34. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I et al. HLA-DR and DQ genotypes of coeliac disease patients serologically typed to be non-DR_3 or non $DR_{5/7}$. Hum Immunol 1992; 35: 188-194.

35. Kagnoff MF, Harwood JL, Bugawan TL et al. Structural analysis of the HLA-DR,-DQ and-DP alleles on the celiac disease associated HLA-DQ_3 (Drw_{17}) haplotypes. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 6274-6278.

36. Howell MD, Smith JR, Austin RK et al. An extended HLA-D region haplotype associated with celiac disease. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 222-226.

37. Mantovani V, Corazza GR, Braglioni M et al. Asp 57 negative HLA DQ chain and DQ A1*0501 allele are essential for the onset of DQw_2 positive and DQw_2 negative coeliac disease. Clin Exp Immunol 1993; 91: 153-156.

38. Greco L, Corazza G, Babron MC et al. Genome search in celiac disease. Am J Hum Gen 1998; 62: 669-675.

39. Baklien K, Bradtzaeg P, Fausa O. Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum form patients with adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1977; 12: 149-159.

40. Scott H, Ek J, Baklien K, Bradtzaeg P. Immunoglobulin-producing cells in jejunal mucosa of children with coeliac disease on a gluten free diet and after gluten challenge. Scand J Gastroenterol 1980; 15: 81-88.

41. Loeb PM, Strober W, Falchuk ZM, Laster L. Incorporation of leucine-^{14}C into immunoglobulins by jejunal biopsies of patients with coeliac-sprue and other gastrointestinal diseases. J Clin Invest 1971; 50: 559-569.

42. Scott BB, Goodal A, Stephenson P, Jenkins D. Small intestinal plasma cells in coeliac disease. Gut 1984; 25: 41-46.

43. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Wood GM et al. Secretion of gliadin antibody by coeliac jejunal mucosal biopsies cultured in vitro. Clin Exp Immunol 1986; 64: 119-124.

44. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. Gastroenterology 1993; 104: 1263-1272.

45. Engstrom PE, Sundin U, Lavo B et al. Class and subclass associated specificity differences of antigliadin antibodies from mucosa and serum. Immunology 1992; 77: 604-608.

46. Corazza GR, Valentini RA, Frisoni M et al. Gliadine immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. Gastroenterology 1992; 103: 1512-1522.

47. Bürgin-Wolff A, Berger R, Gaze M et al. IgG, IgA and IgE gliadin antibody determinations as screening test for untreated coeliac disease in children, a multicenter study. Eur J Paediatr 1989, 148: 496-502.

48. Volta U, Molinato N, Fusconi M et al. IgA antiendomysial antibody test: a step forward in celiac disease screening. Dig Dis Sci 1991; 36: 752-756.

49. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. Clin Exp Immunol 1994; 95: 78-82.

50. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797-801.

51. De Wal YV, Kooy Y, van Veelen P et al. Coeliac disease: it takes three to tango. Gut 2000; 46: 734-737.

52. Lorand L, Conrad SM. Transglutaminases. Mol Cell Biochem 1984; 58: 9-35.

53. Greenberg CS, Birckbichler PJ, Rice RH. Transglutaminases: multifunctional cross-linking enzymes that stabilize tissues. FASEBJ 1991; 5: 3071-3077.

54. Wang JY, Johnson LR. Role of transglutaminase and protein crosslinking in the repair of mucosal stress erosions. Am J Physiol 1992; 262: G818-825.

55. Molberg Ø, McAdam S, Körner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut derived T-cells in celiac disease. Nat Med 1998; 4: 713-717.

56. Karras A, Caillat-Zuckman S. Transglutaminase tissulaire: an auto-antigen clé dans la maladie coeliaque. Hepato-gastro 1999; 5: 405-408.

57. Nunes I, Gleizes PE, Metz CM et al. Latent transforming growth factor-β binding protein domain involved in activation and transglutaminase-dependent cross-linking of latent transforming growth factor. J Cell Biol 1997; 136: 1151-1163.

58. Davidson AGF, Bridges MA. Coeliac disease: a critical review of aetiology and pathogenesis. Clin Chim Acta 1987; 163: 1-40.

59. Guy-Grand D, Vassali P. Gut intraepithelial lymphocytes. Curr Op Immunol 1993; 5: 247-252.

60. Halstensen TS, Brandtzaeg P. Activated T lymphocytes in the coeliac lesion: non proliferative activation (CD25) of CD_4^+ αβ cells in the lamina propria but proliferation (ki 78) of and γδ cells in the epithelium. Eur J Immunol 1993; 23: 505-510.

61. Villanacci V, Fachetti F, Pillan N et al. Expression of cell adhesion molecules in jejunum biopsies of children with coeliac disease. Ital J Gastroenterol 1993; 25: 109-116.

62. Nilsen EM, Lundin KEA, Krajci P et al. Cytokine profiles of gluten-responsive intestinal T cell clones from coeliac disease patients. Gut 1995; 35: 766-776.

63. Troncone R, Gianfrani C, Mazzarella C et al. Majority of gliadin-specific T cell clones from celiac small intestinal mucosa produce γ-interferon and IL-4. Dig Dis Sci 1998; 43: 156-161.

64. DeLibero G, Rocci MP, Casorati G et al. T cell receptor heterogeneity in γ-δ cell classes from intestinal biopsies of patients with coeliac disease. Eur J Immunol 1993; 23: 499-504.

65. Holm K, Maki M, Savilhati E et al. Intraepithelial γ-δ cell receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. Lancet 1992; 339: 1500-1503.

66. Kutlu T, Brouse N, Rambaud C et al. Number of T cells receptor (TCR) α/β + but not of TCR γ/δ+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long term normal diet. Gut 1993; 34: 208-216.

67. Mak TW, Ferrick DA. The γ/δ T cell bridge: linking innate and acquired immunity. Nat Med 1998; 7: 764-765.

68. Auricchio S, Troncone R, Maurano F. Coeliac disease in the year 2000. Ital J Gastroenterol 1999; 31: 773-780.

69. Picarelli A, Maiuri MC, Frate A et al. Production of antiendomysial antibodies after in vitro gliadin challenge of small intestinal biopsy samples from patients with coeliac disease. Lancet 1996; 348: 1065-1067.

70. Maiuri L, Picarelli A, Boirivant M et al. Definition of the initial immunologic modifications upon in vitro gliadin challenge in the small intestine of celiac patients. Gastroenterology 1996; 110: 1368-1378.

71. Biagi F, Parnell NDJ, Thomas PD et al. A new model for the pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology 1999; 116: 1277-1278.

72. Marsh MN, Cummins AG. The interactive role of mucosal T lymphocytes in intestinal growth, development and enterophaty. J Gastroenterol Hepatol 1993; 8: 270-278.

73. Marsh MN. Mechanisms of diarrhoea and malabsorption in gluten-sensitive enteropathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 784-795.

74. Schuppan D. Current concepts of coeliac disease pathogenesis. Gastroenterology 2000; 119: 234-242.

75. Marsh MN. Morphology and immunopathology of the jejunal lesion in gluten-sensitivity. Eur J Gastroenterol 1991; 3: 108-114.

76. McNicoll B, Egan B. Jejunal biopsy in celiac disease. Clin Paediatr 1968; 7: 544-552.

77. Doniach I, Shiner M. Duodenal and jejunal biopsies. II Histology. Gastroenterology 1957 ; 33: 71-87.

78. Rubin CE, Brandborg L, Phelps PC et al. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic steatorrhea. Gastroenterology 1960; 38:28-49.

79. Peters TJ, Heath JR, Wansbrough-Jones MH et al. Enzyme activities and properties of lysosomal and brush borders in jejunal biopsies from control subjects and patients with coeliac disease. Clin Sci Mol Med 1975; 48: 259-267.

80. Jones PE, L'Hirondel C, Peters TJ. Sequential biochemical studies in coeliac disease using jejunal organ culture techiques. In: Mc Nicholl B, McCarthy CF, Fottrell PE eds. *Perspectives in coeliac disease.* Lancaster: MTP Press Ltd 1978: 111-118.

81. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensivity. Baillière's Clinical Gastroenterol 1995; 9: 273-293.

82. Stevens F. Coeliac disease. Clinical manifestation. Pract Gastroenterol 1980; IV: 10-15.

83. Fry L, Seale P, Harper P et al. The small intestine in dermatitis herpetiformis. J Clin Pathol 1974; 27: 817-824.

84. Mowat AM, Ferguson A. Intraepithelial lymphocyte count and crypt hyperplasia measure the mucosal component of the graft–versus–host reaction in mouse small intestine. Gastroenterology 1982; 83: 417-423.

85. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. Gastroenterology 1992; 102: 330-354.

86. O'Mahoney S, Vestey JP, Ferguson A. Similarities in intestinal humoral immunity in dermatitis herpetiformis without enteropathy and coeliac disease. Lancet 1990; 335: 1487-1490.

87. Rostami K, Mulder CJJ. Coeliac disease. A challenging diagnosis. Rom J Gastroenterology 1999; 8: 111-114.

88. Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli MC et al. Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. Gastroenterology 1996; 111: 608-616.

89. Ferguson A, Arranz E, Kingstone K, Gillet H. Oral tolerance, immune expression and enteropathy: relevance to potential, latent and silent coeliac disease. In: M Maki, P Collin, J Visakorpi eds. *Coeliac disease.* Tampere: Coeliac Disease Study Group 1997: 53-59.

90. Troncone R, Greco L, Mayer M et al. The siblings of coeliac children rectal gluten challenge reveals sensitisation to gluten not restricted to coeliac HLA. Gastroenterology 1996; 111: 318-324.

91. Buchanan KD, O'Connor FA. The role of the gastroentero-pancreatic (GEP) hormones in coeliac disease. In: B McMicholl, McCarthy CF, Fottrell PF eds. *Perspectives in coeliac disease.* Lancaster: MTP Press Ltd 1978: 385-395.

92. Fernandez LB, De Paula A, Prizont A. Exocrine pancreatic insufficiency secondary to gluten enteropathy. Am J Gastroenterology 1970; 53: 564-569.

93. Schmid WC, Phillips SF, Summerskill WHJ. Jejunal secretion of electrolytes and water in non-tropical sprue. J Lab Clin Med 1969; 73: 772-783.

94. Flear CTG, Cooke WT, Quiton A. Water diuresis and steatorrhea. Clin Sci 1959; 18: 137-146.

95. Grigorescu M. Profilaxia enteropatiei glutenice. In: D Dumitrașcu ed. *Gastroenterologia preventivă.* București: Ed Med 1987; 347-366.

96. Mearin ML, Mulder CJJ. Celiac disease (gluten-sensitive enteropathy). In: WS Haubrich. F Schaffner, JE Berk eds. *Bockus Gastroenterology,* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp 1995: 1027-1048.

97. Marsh MN. Celiac disease and other mucosal disorders of the small intestine. In: DJC Shearman, N Finlayson. M Camilleri, D Carter eds. *Disease of the gastrointestinal tract and liver.* NY: Churchill Livingstone 1997: 337-421.

98. Parnell NDJ, Ciclitira PJ. Review article: coeliac disease and its management. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1-13.

99. Corazza GR, DiSario A, Ceechetti L et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. Gastroenterology 1995; 109: 122-128.

100. Sammons HG. Evaluation of xylose absorption as measured in blood and urine: An one hour screening test in malabsorption. Gastroenterology 1978; 75: 393-400.

101. Bodé S, Gudmand-Hoyer E. The diagnostic value of the D-xylose absorption test in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 1217-1222.

102. Cooke WT, Holmes GKT. Coeliac disease. New York: Churchill Livingstone 1984.

103. Weir DG, Hourihane D. Coeliac disease during the teenage period: The value of serial serum folate estimations. Gut 1974; 15: 450-457.

104. Hallert C, Tobiasson P, Walan A. Serum folate determinations in tracing adult coeliacs. Scand J Gastroenterol 1981; 16: 263-267.

105. Juby LD, Rotwell J, Axon ATR. Cellobiose/mannitol sugars test: a sensitive tubeless test for coeliac disease: results on 1010 unselected patients. Gut 1989; 30: 476-480.

106. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. N Engl J Med 1988; 319: 741-744.

107. Corazza GR, Brocchi E, Caletti G, Gasbarrini G. Loss of duodenal folds allows diagnosis of unsuspected celiac disease. Gut 1990; 31: 1080-1081.

108. McIntyre AS, Smith JA, Long RG. The endoscopic appearance of duodenal folds is predictive of untreated adult celiac disease. Gastrointest Endoscopy 1992; 38: 148-151.

109. Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1970; 59: 461-463.

110. Walker – Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Report from a working group of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990; 65: 909-911.

111. Howdle PD. Two biopsies for adults. In: M Maki, P Collin, J Visakorpi eds. *Coeliac disease.* Tampere: Coeliac Disease Study Group 1997: 185-188.

112. Howdle PD, Losowsky MS. Coeliac disease in adults. In: MN Marsh ed. *Coeliac disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publ: 1992: 49-80.

113. Grefte JMM, Bouman JG, Grond J. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. J Clin Pathol 1988; 41: 886-891.

114. Katz AJ, Falchuk ZM. Definitive diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Use of an in vitro organ culture model. Gastroenterology 1978; 75: 695-700.

115. Austin LL, Dobbins WO. Studies of the rectal mucosa in coeliac sprue: the intraepithelial lymphocyte. Gut 1988; 29: 200-205.

116. Loft DE, Marsh MN, Crowe PT. Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. Lancet 1990; 335: 1223-1295.

117. Wolber R, Owen D, Del Buono L et al. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or sprue-like intestinal damage. Gastroenterology 1990; 98: 331-35.

118. Du Bois RN, Lazenby AJ, Yardley JH et al. Lymphocytic enterocolitis in patients with „refractary" sprue. JAMA 1989; 263: 935-937.

119. Ferguson A, Hutton MH, Maxwell JD et al. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. Lancet 1970; 1: 163-164.

120. Marsh MN. Gluten sensitivity and latency: can patterns of intestinal antibody secretion define the great „silent majority" ? Gastroenterology 1993; 104-: 1550-1553.

121. Unsworth DJ, Kieffer H, Holborrow EJ et al. IgA anti-gliadin antibodies in celiac disease. Clin Exp Immunol 1981; 46: 286-293.

122. Scott H, Brandtzaeg P. Gluten IgA antibodies and celiac disease. Lancet 1989; 1: 382-383.

123. McMillan S, Houghton D, Biggart J et al. Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium and jejunum in patients attending jejunal biopsy. BMJ 1991; 303: 1163-1165.

124. Unsworth D, Broadsheet ACP. Serological diagnosis of gluten sensitive enteropathy. J Clin Pathol 1996; 49: 704-711.

125. Ferreira M, Lloyd Davies S, Butler M et al. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease ? Gut 1992; 33: 11633-1637.

126. Rostami K. Celiac disease: pitfalls in screening. Amsterdam: MD Thesis 1998.

127. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML et al. Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. Gut 1994; 35: 771-775.

128. Verkasalo MA. Adherence of gliadin fractions to lymphocytes in coeliac disease. Lancet 1982; 1384-1386.

129. Weinstein WM. Latent celiac sprue. Gastroenterology 1974; 66: 489-495.

130. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. Gastroenterology 2000; 119: 243-251.

131. Weinstein WA, Saunders DR, Tytgat GM, Rubin CE. Collagenous sprue – an unrecognized type of malabsorption. N Engl J Med 1970; 283: 1297-1301.

132. Mulder CJJ, van Bergeijk JD, Jansen TL, Uil JJ. Coeliac disease. Diagnostic and therapeutic pitfalls (review). Scand J Gastroenterol 1993; suppl 200: 42-47.

133. O'Farrelly C. The spectrum of gluten-sensitive disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3: 129-135.

134. O'Mahony S, Vestey JP, Ferguson A. Similarities in intestinal humoral immunity in dermatitis herpetiformis without enteropathy and in coeliac disease. Lancet 1990; 335: 1487-1490.

135. Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. Gut 1989; 30: 333-338.

136. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. Gastroenterology 1989; 97: 265-271.

137. Holmes GKT, Thompson H. Malignancy as a complication of coeliac disease. In: MN Marsh ed. *Coeliac disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publ: 1992: 105-135.

138. Isaacson PG, O'Connor NTJ, Spencer J et al. Malignant histiocyitosis of the intestine: a T cell lymphoma. Lancet 1985;2: 688-691.

139. Mills PR, Brown IL, Watkinson G. Idiopathic chronic ulcerative enteritis. Q Med J 1980; XLIX: 194: 133-149.

140. Baer AN, Bayless TM, Yardley JH. Intestinal ulceration and malabsorption syndromes. Gastroenterology 1980; 79: 754-765.

141. Ashton-Key M, Diss TC, Pan L et al. Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Am J Pathol 1997; 151: 493-498.

142. Mazure R, Vazques H, Gonzales D et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2130-2134.

143. Lindh E, Ljunghall S, Larson K, Lavo B. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. J Intern Med 1992; 231: 403-406.

144. Gobby G, Bouquet F, Greco L et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. Lancet 1992; 340: 439-443.

145. Cuénod B, Cerf-Nensussan N. Immunology of intractable diarrhea. In: TT MacDonald ed. *Immunology of gastrointestinal disease.* Dordrecht: Kluwer Acad Publ 1992; 75-86.

146. Patey – Mariaud de Serre N, Verkarre V, Cellier C et al. Diagnostic étiologique d'une atrophie vilositaire. Gastroentérol Clin Biol 2000; 24: 436-446.

147. Van Overbeek FM, Uil-Dieterman IG, Mol IW et al. The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1097-1099.

148. Ellis HJ, Rosen-Bronson S, O'Reilly N, Ciclitira PJ. Measurement of gluten using a monoclonal antibody to a coeliac toxic peptide of A-gliadin. Gut 1998; 43: 190-195.

149. Dissanayake AS, Truelove SC, Whithead R. Jejunal mucosal recovery in coeliac disease in relation to the degree of adherence to a gluten free diet. Q J Med 1974; 43: 161-185.

150. Maiuri L, Auricchio S, Coletta S et al. Blockage of T-cell costimulation inhibits T-cell action in coeliac disease. Gastroenterology 1998; 115: 564-572.

151. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338: 736-746.

CARENȚA DIZAHARIDAZICĂ

Mircea Deac

Cadru nosologic

Dizaharidazele sunt enzime ale platoului striat enterocitar care scindează dizaharidele în monozaharide. Carența dizaharidazică determină malabsorbția hidraților de carbon corespunzători.

Prima descriere a fost făcută de P. Durand (1958), la un sugar cu intoleranță față de lactoză cu lactozurie, apoi de A. Holzel (1959) care semnalează intoleranța congenitală față de lactoză fără lactozurie. Carența lactazică a adultului a fost evidențiată de Auricchio (1963), Dahlqvist (1963) și Hammerli (1963). Carența sucrazică este identificată de Weijers (1960).

Manifestările clinice ale carenței dizaharidazice se încadrează în intoleranțele alimentare digestive (1).

Patogeneză

Dizaharidele sunt compuși glucidici formați prin combinarea a două monozaharide într-o singură moleculă, cu eliminare de apă.

Lactoza este formată din β-galactoză și α-glucoză.

Sucroza (zaharoza) este alcătuită din α-glucoză și β-fructoză.

Maltoza rezultă din cuplarea a două molecule de α-glucoză (legătură C_1-C_2).

Trehaloza conține două molecule de α-glucoză (legătură C_1-C_2)

Dizaharidazele sunt ectoenzime ale membranei apicale enterocitare. Oligozaharidele rezultate din digestia amidonului (maltoza, maltotrioza, α-dextrinele), zaharoza, lactoza și trehaloza, sunt scindate de către dizaharidaze (la nivelul platoului striat) în monozaharide, care vor fi transportate prin membrană în celulă. Pentru localizarea dizaharidazelor *in situ* sunt folosite diferite metode: fracționarea celulară, localizarea activității enzimatice utilizând ca substrat glicozide artificiale, tehnica anticorpilor fluorescenți, microscopie electronică (2,3).

La nivelul mucoasei intestinului subțire există patru grupuri de dizaharidaze (tabelul I).

Tabelul I

Dizaharidazele intestinale

Dizaharidaza	Substratul de activitate
Sucraza-izomaltaza	Sucroza Maltoza Dextrine α
Maltaza-glucoamilaza	Oligozaharide Maltotrioza
Lactaza-florizinhidrolaza	Lactoza Glicozigliceamide Florizina
Trehalaza	Trehaloza

Sinteza dizaharidazelor, programată genetic, se desfășoară în trei etape:

- formarea precursorilor în reticulul endoplasmatic;
- transformarea în glicoproteină la nivelul aparatului Golgi;
- transportul enzimei la membrana apicală cu ajutorul unei vezicule; la nivelul membranei apicale componenta activă a enzimei va fi exteriorizată (4,5,6).

În carența dizaharidazică pot fi afectate oricare din secvențele sintezei enzimatice.

Există diferențe în ceea ce privește activitatea dizaharidazică între diferitele segmente ale intestinului subțire. Valorile cele mai înalte ale lactazei se găsesc la nivelul primelor anse jejunale, de unde scad progresiv, fiind mult mai joase în ileon. În duoden, de asemenea, activitatea lactazică este redusă. În condiții normale raportul lactază/sucrază la nivelului unghiului Treitz este 0,6, în jejunul mijlociu 1, iar în ileonul terminal sunt valorile cele mai joase – 0,1 (4).

Carențele dizaharidazice se clasifică în primare și secundare (tabelul II).

Tabelul II

Clasificarea carențelor dizaharidazice

Carențe dizaharidazice primare
- Carența lactazică
  - congenitală
  - primară cu debut tardiv
- Carența congenitală de sucrază-izomaltază
- Carența congenitală de trehalază
- Carența congenitală de glucoamilază

Carențe dizaharidazice secundare
- Tranzitorii
- Ireductibile (reziduale sau în cadrul unor boli digestive sau generale)

Fiziopatologie

Dizaharidul neabsorbit atrage apă și electroliți în lumenul intestinal, prin mecanism osmotic. Efectul este potențat de capacitatea redusă a intestinului de a transporta activ sodiul împotriva unui gradient de concentrație. Creșterea volumului de lichid provoacă accelerarea tranzitului, care este proporțională cu cantitatea de lactoză ingerată. Are loc și o eliberare crescută de amine biogene (bradikinină, serotonină, kalikreină), care contribuie la augmentarea peristaltismului intestinal. Rezultă ca manifestări clinice: crampele abdominale, borborismele, senzația de balonare abdominală și diaree (2,4).

Ajuns în colon, dizaharidul nescindat continuă să rețină apă. Flora microbiană de la acest nivel hidrolizează dizaharidul cu ajutorul lactazei. La intoleranți scade numărul total de bacterii fecale (mai ales *Bacteroides* și *Clostridium perfringens)* în timp ce crește numărul lactobacililor, enterococilor și stafilococilor (7).

Bacteriile colice fermentează hexozele rezultate. Prin metabolizarea glucozei, galactozei sau fructozei se produc: acid lactic, apoi gaze (bioxid de carbon, hidrogen, metan) și apă, precum și acizi organici cu lanț scurt (acetic, propionic, butiric) (4, 6, 8). Acestor acizi li se atribuie efecte iritante asupra mucoasei colonului, având drepti consecință accelerarea peristaltismului. Rezultă diareea acidă. pH-ul acid și distensia colică produsă de gaze stimulează, la rândul lor, peristaltismul colic. Efectul iritant al acizilor organici ar putea explica manifestările clinice constatate după administrarea unor cantități mici de lactoză, care nu pot avea efect osmotic (fig. 1).

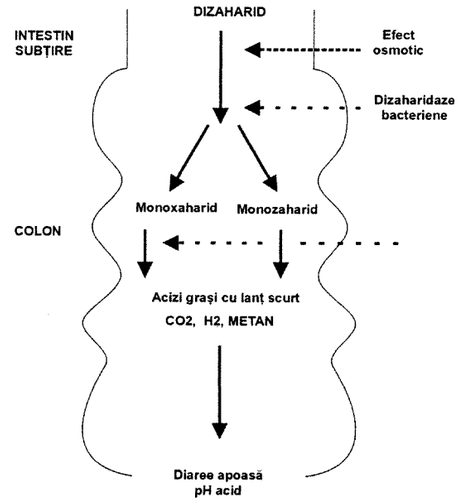


Fig.1. Fiziopatologia sindromului diareic în carența dizaharidazică (Grigorescu, 1996).

Manifestările de intoleranță observate în cursul testului cu lactoză pot exprima uneori și tulburări reflexe declanșate de hipertonia prânzului test. Pledează pentru acest mecanism precocitatea instalării manifestărilor clinice, în unele cazuri, chiar înainte de a se putea efectua pragul de fermentație bacteriană. Acest mecanism intervine, cu mare probabilitate, și în legătură cu ingerarea laptelui.

În cadrul sindromului de intoleranță față de lactoză absorbția de calciu este diminuată. Se asociază și aportul scăzut, ca urmare a abținerii de la ingerarea de lapte și produse lactate (9).

Tablou clinic

Manifestările clinice ale sindromului de intoleranță apar după ingerarea alimentelor care conțin

dizaharidul față de care există carența enzimatică: în deficitul lactazic – laptele și produsele lactate, în carența sucrazică – izomaltazică nu sunt tolerate zahărul și cartofii, iar în carența trehalazică – ciupercile tinere.

Simptomele tipice apar postprandial precoce: senzație de plenitudine abdominală, tensiune în abdomenul superior până la dureri sub formă de crampă sau colici migrante, meteorism, flatulență și diaree (10,11,12).

La unii intoleranți simptomatologia este frustă (caracterizează carențele parțiale): dureri în fosa iliacă dreaptă și în hipogastru (sindrom ileopelvian), balonare, borborisme, sindrom de colon iritabil (13,14).

Carența lactazică

Epidemiologie

Studiile epidemiologice asupra carenței lactazice au evidențiat predominanța formei primare manifestată la adult. Cifrele cele mai mici se înregistrează la albi, iar cele mai mari la negri, asiatici, indieni americani și eschimoși (prevalența variază între 5% și 100%). Majoritatea populațiilor din Asia de Est, Africa, America de Sud, teritoriilor arctice, nu consumă lapte și produse lactate după ablactare, iar încercările de a le introduce în alimentație la vârsta adultă întâmpină dificultăți (declanșează manifestări de intoleranță). Europenii și descendenții acestora cresc animale și sunt consumatori de lapte, iar prevalența carenței lactazice are valori scăzute (4,15,16,17).

În cercetările populaționale efectuate în Transilvania, prevalența intoleranței față de lapte a fost de 2,18% în mediul rural și 7% în mediul urban (1,2).

Patogeneză

Gena umană structurală a lactazei este localizată pe brațul lung al cromozomului 2. cADN-ul codifică un lanț polipeptidic care conține 1972 aminoacizi. Precursorul polipeptidic este sintetizat de un singur mRNA și este apoi procesat până la enzima matură (160 – KD). Acest precursor este N-glicozilat cotranslațional în reticulul endoplasmatic și apoi transportat la aparatul Golgi, unde anumite grupuri N-glicozilate sunt modificate și are loc O-glicozilarea. Enzima ajunsă la maturitate din membrana apicală conține 1059 de aminoacizi. Capătul carboxiterminal al polipeptidei lactazice se află în membrana plasmatică, iar extremitatea aminoterminală în lumen (3,4,5).

Lactaza scindează lactoza, dar hidrolizează și florizina și gliceramidaza.

Activitatea lactazică se evidențiază în timpul dezvoltării fetale concomitent cu debutul exprimării sucrazei – izomaltazei, fiind maximă la naștere.

Se disting trei tipuri patogenetice de carență lactazice (tabelul III).

Carența lactazică congenitală se transmite autosomal recesiv și are o prevalență foarte redusă. Manifestările clinice apar imediat după naștere. Lactaza este absentă în membrana apicală, dar există intracelular.

Tabelul III

Clasificarea carenței lactazice

Tipul de carență	Patogeneza
Congenitală	Absența enzimei la naștere
Primară	Reducerea predeterminată genetic a activității la vârsta copilăriei, adolescenței sau la adult
Secundară	Activitate enzimatică redusă în boli intestinale difuze: lambliaza, infecții cu rotavirus, sprue, populare bacteriană intestinală, rezecții intestinale

Mult mai întâlnită este carența lactazică primară, care evoluează cu o reducere a activității enzimatice la 5-10% față de valorile de la naștere. Se poate manifesta clinic în copilărie, în adolescență sau la vârsta adultă. În carența lactazică primară s-a evidențiat o reducere a mRNA, scăderea sintezei proteice și o sinteză modificată a lactazei din precursori. Rezultă descreșterea codificării mRNA și o procesare posttranslațională anormală a lactazei cu retenția enzimei în reticulul endoplasmatic.

Carența lactazică primară se transmite ereditar, autosomal recesiv.

Există un polimorfism genetic răspunzător pentru faptul că unii indivizi posedă un nivel ridicat al lactazei de-a lungul întregii vieți, în timp ce alții pierd expresia lactazei și dezvoltă intoleranță încă din copilărie. Au fost descrise 7 polimorfisme ale genei lactazei, legate cu trei haplotipuri uzuale (A, B și C). Haplotipurile B și C sunt mult mai întâlnite la populațiile cu carență lactazică. Există o asociere între persistența lactazei și anumite alele. Menținerea activității lactazice este asociată cu haplotipul A. Frecvența înaltă a haplotipului A în Europa de Nord este în concordanță cu incidența ridicată a persistenței lactazei în această zonă geografică (18, 19).

Carența lactazică primară este considerată – luând în considerare populația globului – ca o stare normală. În multe grupuri populaționale prevalența deficitului enzimatic ajunge la peste 80% (bazinul mediteranean, negri africani, negri americani, indieni americani, asiatici, eschimoși).

Menținerea activității lactazice – care permite utilizarea laptelui ca aliment de bază – s-a dezvoltat ca o mutație determinată genetic, ce a creat un avantaj populațiilor crescătoare de animale producătoare de lapte. Scăderea activității lactazice din cadrul carenței primare nu poate fi evitată prin administrarea îndelungată a laptelui (20).

Dacă în carența lactazică primară mucoasa intestinului subțire are morfologie normală, în formele secundare se găsesc deseori modificări la microscopia optică sau electronică (cu alterări ale microvilozităților). Aici se încadrează un grup de afecțiuni difuze ale intestinului subțire: infecțioase acute (rotavirus), parazitare (lambliază), enteropatia glutenică, sprue tropical, boala Whipple, boala Crohn, colita ulceroasă, sindromul intestinului subțire contaminat, rezecții intestinale (4,20).

Tablou clinic

În carența lactazică congenitală diareea apare în primele zile de viață. Are caracterul unei diarei de fermentație, cu scaune numeroase, lichide și acide. Vărsăturile sunt frecvente. Inspecția relevă balonare abdominală importantă. Abundența scaunelor diareice, cu pierderi energetice importante, explică alterarea rapidă a stării generale, cu malnutriție severă. Activitatea lactazică a mucoasei jejunale este absentă.

Eliminarea lactozei din alimentație duce în scurt timp la dispariția diareei, iar înlocuirea laptelui cu preparate dietetice fără lactoză permite o creștere ponderală satisfăcătoare. Mai târziu pot fi tolerate cantități mici de lactoză conținute în iaurt și în brânzeturi.

La adulți manifestările clinice sunt foarte variate și de amplitudine inegală, fapt ce impune efectuarea unei anamneze minuțioase.

Aceasta trebuie să aducă următoarele precizări:

- relația sistematică dintre consumul lactozei și apariția manifestărilor de intoleranță;
- orarul postprandial al simptomelor;
- caracterul electiv al acestora.

Sensibilitatea clinică față de lactoză variază considerabil la adulți. Unii nu prezintă simptome chiar la testul de încărcare cu lactoză, pe când la alții manifestările apar după ingerarea a câteva miligrame.

La mulți bolnavi intoleranța are un caracter parțial, simptomele apărând numai în legătură cu consumul alimentului în cantități mari sau în condiții particulare favorizante (nerespectarea normelor de igienă alimentară, stare de tensiune psihică, temperatura scăzută a produsului ingerat). Alteori intoleranța este absolută, manifestându-se la cantități minime și chiar la derivate fermentate.

În majoritatea cazurilor intoleranța se prezintă sub forma sindromului diareic, cu o incidență apropiată între formele primare și cele secundare de carență lactazică. Frecvent, emisiile de scaun sunt precedate de o senzație de balonare abdominală, borborisme, dureri abdominale. Scaunele sunt apoase, explozive, acide. Se asociază flatulență.

Sindromul dispeptic gazos este mai des întâlnit în intoleranța primară.

Intoleranța față de lactoză se poate manifesta sub forma sindromului dispeptic gastric. Se întâlnește mai frecvent în bolile digestive.

Sindromul cecal și cel ileopelvian se întâlnesc cu o incidență mai redusă, dar pot reprezenta singura manifestare a intoleranței față de lactoză.

Intoleranța se poate manifesta cu simptomatologia colonului iritabil la bolnavi la care tranzitul colic este încetinit. Anamneza stabilește relația dintre consumul de lapte și manifestările clinice (2,10,13,14).

Explorări diagnostice

Teste de încărcare

Testul de încărcare cu lactoză (TTL) clasic

Testul de încărcare cu lactoză (TTL) este o metodă de explorare a digestiei și absorbției lactozei.

Se administrează 50 g de dizaharid în 400 ml de apă la temperatura camerei, sau 1g/kg corp la copii. Este importantă cantitatea de apă în care se dizolvă lactoza, în scopul evitării soluțiilor cu osmolaritate ridicată.

Se urmăresc trei parametri:

- din punct de vedere clinic, se cercetează reproducerea sindromului de intoleranță;
- coprologic, este obișnuită constatarea caracterului apos (hiperosmolar) și fermentativ al scaunului; deseori conținutul în acid lactic este crescut peste valorile normale de 1g/24 de ore, iar pH-ul coboară până la 5-4; lactoza poate fi prezentă (evidențiere cromatografică);
- studiul glicemiei evidențiază în carența lactazică o curbă plată (reprezintă o creștere sub 20 mg/100 ml a glicemiei față de valoarea bazală).

Deoarece deseori creșterea maximă a glicemiei se produce în primele 30 de min ale testului, se recomandă ca recoltarea probelor să se facă tot la 10 min pentru prima jumătate de oră. În continuare, recoltările se efectuează la intervale de 30 min până la 2 ore de la administrarea lactozei (2,6,13).

Față de sindromul spontan, testul de încărcare reproduce manifestările clinice de intoleranță la cea mai mare parte a bolnavilor. La mulți dintre aceștia manifestările de intoleranță după test sunt mult mai intense comparativ cu cele spontane. De asemenea, sindromul diareic este declanșat la o parte din intoleranți numai după proba de încărcare.

În cursul testului de încărcare cu lactoză se diferențiază, după momentul declanșării, manifestări clinice imediate și tardive. Uneori acestea se pot combina (tipul mixt). Confruntarea cu aspectul curbei glicemice evidențiază asocierea frecventă a tipului precoce cu glicemie înaltă (sindrom osmolar) și asocierea manifestărilor tardive cu glicemia plată (caracterizează mecanismul fermentativ).

La majoritatea bolnavilor, cei trei parametri ai testului sunt în concordanță. Rămâne însă un număr însemnat de bolnavi la care rezultatele sunt disociate. Asocierea manifestărilor clinice de intoleranță cu glicemie plată, fără sindrom diareic, indică intervenția unor mecanisme compensatorii, care au ca rezultat un timp de tranzit normal. Explorările radiologice cu bariu-lactoză au evidențiat întârzierea evacuării gastrice prin spasm piloric, declanșată de prezența soluției de lactoză în intestin. De asemenea, compensări ale tranzitului se pot realiza în ileon și colon (21).

Încărcarea cu monozaharide

Se administrează în cantități echimolare (câte 25 g) glucoză și galactoză, cu respectarea acelorași condiții de recoltare. În cazul carenței lactazice se obține o curbă înaltă la încărcarea cu monozaharide. În malabsorbții, glicemia rămâne joasă atât după lactoză, cât și după monozaharide.

TTL cu etanol

Cu 10 min înainte TTL, pacientul ingerează alcool (15%) 0,3 g/kg corp. Se administrează 50 g de lactoză dizolvată în 400 ml de apă. Se determină galactozemia (alcoolul blochează metabolizarea hepatică a galactozei) și glicemia. În carența lactazică galactozemia crește până la valori de 10 mg/100 ml la 40 de min de la administrarea dizaharidului.

Teste expiratorii

Testul respirator cu hidrogen (TR-H2)

Testul respirator cu hidrogen se bazează pe proprietatea multor tulpini bacteriene ale colonului de a metaboliza hidrații de carbon până la eliberarea de CO_2 și H_2. Deoarece formarea H_2 are loc în timp scurt (5 min.), iar H_2 difuzează ușor, dar este greu solubil în sânge, cu un clearance înalt la pasajul alveolar, producția intestinală a H_2 se oglindește în concentrația acestuia în aerul exhalat.

Metoda este simplă, are sensibilitate înaltă, permițând documentarea neinvazivă a malasimilației dizaharidelor și a malabsobției de glucoză, galactoză și fructoză. Reprezintă explorarea de referință pentru documentarea malasimilației lactozei în clinică și metoda preferată pentru studiile epidemiologice privind carența lactazică.

Determinarea H_2 în aerul expirator se face cu aparate ce utilizează celule electrochimice sau pe principiul cromatografiei gazoase.

Pacientul ingerează pe stomacul gol 50 g de lactoză dizolvată în 400 ml de apă. Concentrația H_2 în aerul expirator se măsoară bazal, la 30, 60, 90 și 120 min după administrarea orală a dizaharidului. O creștere a concentrației H_2 în aerul alveolar peste 20 ppm documentează malasimilația lactozei (sau o populare bacteriană a intestinului subțire).

Pentru evidențierea carenței lactazice, activității enzimatice pe biopsia de mucoasă jejunală este metoda cea mai sigură. Măsurarea simultană a activității sucrazice (pe lângă examenul histologic) permite diferențierea funcțională a carenței lactazice primare de cea secundară.

Activitatea lactazică reprezintă în contextul clinic numai una dintre determinantele malasimilației lactozei. Alți factori ce pot contribui sunt: tranzitul intestinal, suprafața de digestie – absorbție, cantitatea și osmolaritatea lactozei administrate, temperatura soluției.

Determinarea H_2 argumentează existența malabsorbției lactozei indiferent de etiologia acesteia.

Este necesar să se precizeze cu ajutorul altor explorări dacă există o carență lactazică selectivă, o carență dizaharidazică secundară sau o malabsorbție de lactoză asociată unei activități lactazice normale (sindrom de intestin scurt, stomac rezecat cu anastomoză Roux-Y) sau o populare bacteriană a intestinului subțire (cu fermentația hidraților de carbon în lumenul intestinal).

Relativ la sensibilitatea testului TR-H_2 există posibilitatea unei suprainterpretări a unor rezultate patologice. În cazul carenței lactazice trebuie precizat dacă există o corelație cu manifestările clinice. De aceea se recomandă urmărirea simptomatologiei de malabsobție a hidraților de carbon în timpul testului.

În populația generală aproximativ 10% dintre indivizi sunt „nonproducători de H_2", la care flora colonică nu poate elibera H_2 din lactoză (sau din alți hidrați de carbon). Un TR-H_2 fals negativ poate fi indus printr-un tratament antibiotic oral sau după purgație (10,12,22,23).

Testul cu ^{14}C-lactoză

Se administrează ^{14}C-lactoză și se măsoară $^{14}CO_2$ din aerul expirat. În cazul carenței lactazice, bacteriile colonice metabolizează rapid dizaharidul, rezultând bioxidul de carbon care trece din lumenul intestinal în sânge și este apoi eliminat în aerul expirat (1).

Examenul radiologic

Explorarea radiologică și-a câștigat un loc stabil între metodele de investigare a intoleranței față de lactoză. Ea evidențiază tipul și extinderea răspunsurilor intestinului subțire față de prânzul cu lactoză.

Examenul standard se efectuează cu amestecul bariu-lactoză. Se administrează 50 g de dizaharid. Investigația radiologică se poate combina cu TTL.

Triada revelatorie la examenul cu lactoză-bariu este: hipotonia anselor, hipersecreție și accelerarea peristaltismului intestinal.

Factorul osmolar este, în mare măsură, responsabil de intensitatea modificărilor constatate la examenul baritat (3,24).

Determinarea activității enzimatice în mucoasa intestinală

Evaluarea activității lactazice pe fragmente bioptice de mucoasă intestinală a permis clarificarea unor contradicții înregistrate în clinica intoleranței față de lactoză. Totodată, prin examenul morfologic, s-a putut preciza că pentru realizarea deficitului enzimatic nu sunt necesare leziuni histopatologice.

Recoltarea fragmentelor de mucoasă jejunală trebuie făcută la același nivel (sub unghiul lui Treitz), știind că activitatea dizaharidazică diferă în funcție de nivelul prelevării bioptice. Dozarea activității enzimatice se face după tehnica Dahlqvist. Alactazia este rareori întâlnită. Hipolactazia se caracterizează prin valori sub 2-5 UI/g proteine (4, 13).

În zona noastră geografică valorile normale medii sunt de 39,273±8,98 UI/g proteine (25).

Activitatea dizaharidazică se poate determina și pe mucoasa duodenală postbulbară prelevată cu ocazia endoscopiei. Activitatea lactazică duodenală normală este cu 40% mai mică decât cea jejunală (13).

Este dovedit faptul că intoleranța clinică față de lactoză se corelează cu deficitul enzimatic. Se pot întâlni însă și disocieri: intoleranțe cu nivel lactazic normal. Există bolnavi lipsiți de manifestări clinice de intoleranță care au valori scăzute ale lactazei. În acest fel, dozarea dizaharidazelor aduce o contribuție foarte valoroasă, fiind metoda biochimică directă. Din confruntările făcute rezultă că criteriul glicemiei la testul de încărcare cu lactoză este mai valoros decât cel clinic și cel coprologic.

Tratament

Măsurile dietetice constau în excluderea sau reducerea lactozei din alimentație. În carența lactazică congenitală, la sugar, dizaharidul va fi eliminat din alimentație. Se utilizează lapte delactozat, preparate dietetice pe bază de soia, formule dietetice din hidrolizate proteice, carne mixată. Ulterior, se poate instala o toleranță pentru mici cantități de lactoză din iaurt sau brânzeturi.

În carența lactazică primară a adultului și în carențele secundare, de obicei sunt tolerate cantități mici de lactoză. Majoritatea cazurilor poate tolera cantitatea de lactoză dintr-o jumătate de ceașcă de lapte pe zi sau chiar cantități mai mari. Laptele cu conținut redus în lactoză și cel cu soia pot fi consumate în cantități mai mari (12,15,26).

Iaurtul este în mod tradițional cunoscut ca un derivat lactat tolerat de cei deficienți în lactază. *Streptococus thermophilus* și *Lactobacilus bulgaricus*, cele două tulpini simbiotice din iaurt, ameliorează absorbția lactozei la intoleranți, prin eliberarea β-galactozidazei intracelulare bacteriene (27,28).

De asemenea, sunt bine tolerate brânza de vaci și brânzeturile fermentate.

Următoarele porții de lactate conțin o cantitate de lactoză echivalentă cu 1 ceașcă de lapte (26):

- ½ ceașcă: lapte integral, lapte cu conținut redus în grăsime, lapte degresat, lapte bătut;
- 2 linguri: lapte condensat;
- ¼ ceașcă: lapte sterilizat;
- ½ ceașcă: frișcă, smântână.

Tabelul IV

Conținutul în lactoză pe porții de produse lactate

11-15 g	lapte: 1 ceașcă iaurt: 1 ceașcă
5-6 g	înghețată: ½ ceașcă
1-3 g	budincă: ½ ceașcă
0,5-1 g	brânză de vaci: ¼ ceașcă smântână: 2 linguri
< 0,5-1 g	unt: 1 lingură cremă de unt: 1 lingură brânză învechită: 2 linguri

De largă utilizare sunt preparatele de lapte fără lactoză.

Laptele rece este mai greu tolerat, ca și ingestia pe stomacul gol. Este utilă administrarea rației zilnice în mai multe porții (15).

Pe lângă lapte și produse lactate, există alimente preparate cu lapte sau lapte praf: produse de patiserie, supe, ciocolată, mezeluri. Multe medicamente sub formă de tablete sau drajeuri conțin lactoză ca substanță de bază sau pentru corectarea gustului.

Nu există o corelație clară între maldigestia de lactoză, intoleranța față de lactoză și cea față de

lapte. Mulți indivizi cu maldigestie pentru lactoză pot ingera lapte cu regularitate, fără a prezenta simptome semnificative, pe când alții prezintă manifestări clinice la cantități moderate sau mici de lapte. O explicație a ameliorării toleranței față de lactoză după administrarea dizaharidului în cantități mici și crescute progresiv constă în efectul asupra pH-ului și florei bacteriene din colon. Fermentația lactozei nehidrolizate este urmată de creșterea concentrației de acizi organici. Mediul acid colonic reprezintă un factor inhibitor pentru o fermentație în continuare, ceea ce are drept consecință scăderea producerii H_2. Lactoza nedigerată poate determina modificarea microflorei colonice, cu reducerea bacteriilor producătoare de gaz. La indivizii cu maldigestie pentru lactoză este necesară ingestia laptelui în cantități moderate în continuare, în scopul menținerii adaptării și toleranței (29).

Pacienții la care consumul de produse lactate este suprimat sau redus pentru o perioadă îndelungată constituie un grup cu risc potențial de scădere a mineralizării osoase (9).

La aceștia se recomandă regimuri cu alimente bogate în calciu: varză creață, spanac, broccoli, migdale, soia, ape minerale, sucuri de fructe cu adaos de calciu. Atunci când, în acest mod, necesitățile de calciu nu pot fi acoperite, se va recurge la substituția medicamentoasă.

Ca înlocuitori ai produselor lactate, există lapte de orez, lapte de migdale și lapte de soia (din care se prepară iaurt de soia și frișcă dietetică din soia).

În cadrul tratamentului patogenetic substitutiv se administrează β-galactozidază purificată obținută din microorganisme. La subiecții cu carență lactazică, după administrare de b-galactozidază (preparată din *Kluyveromyces lactis* sau *Aspergilus oryzae*) se constată ameliorarea semnificativă a simptomelor de intoleranță și reducerea marcată a H_2 respirator. Se administrează 2-4 tablete sau drajeuri de preparat enzimatic (Lactrase, Laluc) o dată cu ingestia de alimente ce conțin lactoză (30,31).

Carența de sucrază – izomaltază

Intoleranța la sucrază a fost descrisă de Weijers în 1960, iar Anderson semnalează în 1963 deficitul de izomaltază, introducând conceptul de deficit de sucrază-izomaltază. Deficitul enzimatic poate fi congenital sau secundar. Carența congenitală se transmite autosomal recesiv.

Sinteza sucrazei-izomaltazei (SI) este codificată de o genă localizată pe cromozomul 3 (în poziția 3q-25-26); mRNA determină sinteza proteinei precursor care este glicozilată în reticul endoplasmatic și în aparatul Golgi. Molecula SI glicolizată este transportată la membrana apicală a enterocitului.

Activitatea SI este maximă în zona medie a vilozităților intestinale fiind redusă la nivelul criptelor și în celulele apexului vilozitar.

Inanița determină scăderea activității SI, care dispare după realimentare.

Sucraza și amidonul sunt inductori enzimatici pentru SI (5).

La pacienții cu carență congenitală de sucrază-izomaltază a fost evidențiată o acumulare a precursorilor enzimei în reticulul endoplasmatic și în aparatul Golgi și lipsa SI în platoul striat (20).

Debutul manifestărilor clinice în carența congenitală coincide cu introducerea sucrazei și dextrinelor în alimentație, de obicei în primele luni de viață. Simptomul major este diareea, care apare la homozigoți. Scaunele sunt lichide, abundente, spumoase, cu miros acid. Uneori se asociază vărsături, dar pofta de mâncare este conservată. Sunt frecvente stările cu deshidratare, cu febră și tulburări hidroelectrolitice. Intensitatea simptomelor și semnelor variază în funcție de conținutul regimului alimentar în sucroză și amidon. Când aportul este ridicat, greutatea scaunelor depășește 500 g. Abdomenul este meteorizat. Heterozigoții nu prezintă simptome (4,6,10).

Examenul coprologic evidențiază o fermentație intensă (pH-ul coboară sub 5). Flora fecală este reprezentată aproape în exclusivitate de bacili gram-pozitivi *(Bacillus acidophilus)*. Există concentrații crescute ale acidului lactic și acidului acetic în scaun. În mod obișnuit nu se constată steatoree. O parte din dizaharidele ingerate se regăsesc în scaun, iar o cantitate mică de sucroză se elimină prin urină (1).

Diagnosticul este confirmat cu ajutorul testului de toleranță la sucroză. În locul izomaltozei se recurge la încărcarea cu palatinoză. Alt test de confirmare este cel respirator la H_2. Activitatea sucrazică a mucoasei intestinale este nulă sau la limita inferioară a sensibilității metodei. În ceea ce privește activitatea izomaltazei, aceasta se găsește la valori foarte reduse. După administrarea de glucoză și de fructoză curba glicemică este normală (8,32).

Evoluția este marcată de persistența diareei atât timp cât copiii primesc un regim alimentar normal. Eliminarea sucrazei din alimentație este urmată la scurt timp de dispariția tulburărilor digestive și normalizarea examenului coprologic. Reintroducerea dizaharidului provoacă în câteva ore reluarea scaunelor diareice. Administrarea amidonului sau a dextrinelor antrenează manifestări clinice de intensitate mai redusă și cu caracter progresiv. Oligozaharidele ramificate (reziduuri de 4 sau 5 molecule de glucoză, cu o legătură de izomaltoză), singurele prost tolerate din molecula de amidon, reprezintă o mică fracțiune (33,34).

Carențele secundare de sucrază-izomaltază însoțesc carența lactazică.

Tratamentul constă în excluderea alimentelor cu conținut în sucroză și reducerea amidonului. La sugari se recomandă laptele fără sucroză, iar făinoasele nu se introduc înaintea vârstei de 8 luni. Fructele sunt contraindicate. Este necesar un aport suplimentar de vitamina C.

Cu toate că deficitul enzimatic persistă, toleranța la sucroză crește pe măsura înaintării în vârstă, putând ajunge la 50g la adolescență. Această bună toleranță clinică este explicată prin adaptarea florei colonice.

O alternativă terapeutică este reprezentată de administrarea unor produse cu activitate sucrazică sau sucrazică și amilazică. Sacrozidaza produsă de *Saccharomyces cerevisiae* (6000 U.I. activitate sucrazică/mg. proteine) este foarte eficientă și bine tolerată, prevenind manifestările gastrointestinale la pacienții cu carență congenitală în sucrază-izomaltază care au o dietă normală (35).

Carența trehalazică

Descrisă pentru prima dată de către Bergoz în 1971, intoleranța față de trehaloză este un defect ereditar care se caracterizează prin reducerea extremă a activității trehalazei din marginea în perie. Enzima este responsabilă de hidrolizarea dizaharidului conținut în ciupercile tinere.

Trehalaza scindează trehaloza în două molecule de glucoză.

Valorile medii normale ale activității enzimatice sunt 4,79 U/g proteine (36).

Transmiterea anomaliei se face autosomal dominant.

Manifestările clinice de intoleranță sunt dominate de durerile abdominale, balonare, vărsături, diarei apoase, care apar timpuriu după consumul de ciuperci tinere. Trei factori majori contribuie la producerea simptomelor:

1. când activitatea trehalazică este redusă, o cantitate mare de trehaloză nescindată ajunge în colon;
2. dizaharidul nemetabolizat induce o diaree osmotică;
3. de mare importanță este microflora colonică, cu bacterii capabile să producă gaze din trehaloza nedigerată, care determină distensie abdominală, eructații și flatulență (37).

Există cazuri de carență trehalazică secundară în enteropatia glutenică (36).

Diagnosticul se confirmă prin testul de toleranță la trehaloză (cu 50 g dizaharid), comparativ cu testul cu monozaharid (glucoză), testul respirator cu hidrogen și prin determinarea activității trehalazice a mucoasei intestinale (1,37).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut față de intoxicațiile cu ciuperci.

Tratamentul constă în evitarea consumului de ciuperci.

Carența glucoamilazică

Glucoamilaza – maltaza este o enzimă care îndepărtează glucoza din capătul nonreducător al polimerilor scurți ai glucozei alfa (legături 1,4). Ambele unități ale enzimei par a avea aceeași activitate și specificitate de substrat. Acoperă 20% din activitatea maltazică intestinală (5).

Carența glucoamilazică poate fi primară sau secundară. Tratamentul constă în regim dietetic fără amidon (4,38).

Bibliografie

1. Dumitrașcu D, Grigorescu M., Itu I. Intoleranțe și agresiuni alimentare. București: Ed. Medicală 1984: 11-92.

2. Deac M, Dumitrașcu D. Definiția dizaharidazelor. In: Deac M., Dumitrașcu D. *Intoleranța față de lactoză.* Sibiu: Ed. Universității 1994: 11-15.

3. Caspary W.E., Stein J. Resorption von Nährstoffen, *Mineralien und Vitaminen.* In: Caspary W.E., Stein J. eds. *Darmkrankheiten.* Berlin – Heidelberg: Springer 1999: 17-20.

4. Grigorescu M. Carența dizaharidazică. In: Grigorescu M., Pascu O. ed *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed. Tehnică 1996: 542-556.

5. Traber PG. Brush border carbohydrases. In. Yamada T ed. *Texbook of Gastroenterology.* Philadelphia - London: Ed. J. B. Lippincott 1996: 1581-1596.

6. Oproiu Al. Etiologia și aspecte clinice ale maldigestiei dizaharidelor. In: Gherasim L ed. *Medicina internă. Bolile digestive, hepatice și pancreatice.* București: Ed. Medicală 1999: 311-316.

7. Ito M., Kimura M. Influence of lactose on faecal microflora in lactose maldigestors. Ecology in health and Disease 1993; 6:73-77.

8. Van Beers EH., Buller HA., Grand RJ., Einerhand AWC, Dekker J. Intestinal brush border glycohydrolase: Structure, function and development. Crit. Rev. Biochem Mol. Biol. 1995; 30: 197-262.

9. Infante D. Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppresion of dairy products. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30: 310-313.

10. Gudmand-Hoyer E. The clinical significance of disaccharide maldigestion. Am. Clin. Nutr. 1994; 59: 7355S – 741S

11. Nilius R., Rink C. Disaccharidasemangel. In: Nilius R., Rink C eds. *Gastroenterologie und Hepatologie.* Berlin – Wiesbaden: Ullstein Mosby 1995: 281 – 282.

12. Shaw AD., Davies GJ. Lactose intolerance problems in diagnosis and treatment. J. Clin. Gastroenterol. 1999; 28: 208-216.

13. Dumitrașcu D., Grigorescu M. Intoleranța la dizaharide. In: Dumitrașcu D., Grigorescu M. ed. *Diareea cronică.* București: Ed. Medicală 1993:48-53.

14. Gremse DA, Nguyenduc GH., Sacks AI., DiPalma J.A. Irritable bowel syndrome and lactose maldigestion in recurrent abdominal pain in childhood. Sout. Med. J. 1999; 92:778-781.

15. Dumitrașcu D. Profilaxia accidentelor de intoleranță la dizaharide. In: Dumitrașcu D. ed. *Gastroenterologie preventivă.* București: Ed. Medicală 1987: 311-317.

16. Iqbal TH., Bradley R., Reilly HM., Lewis KO., Cooper BT. Small intestinal status, frequency distribution of enzyme activity and milk intake in a multi-ethnic population. Clin. Nutr. 1996; 15: 297-312

17. Kolho KL., Savilahti E. Ethnic differences in intestinal disaccharidase values in children in Finland. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30: 283-287.

18. Harvey CB., Hollox EJ., Poulter M. et al. Lactase haplotype frequencies in Caucasian: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. Ann. Hum. Genetics 1998; 62: 215-223.

19. Jarvela I., Sabri Enattah N., Kokkonen J. et al. Assignment of the locus for congenital lactase deficiency to 2q21, in the vicinity of but separate from the lactase-phlorizin hydrolase gene. Am. J. Hum. Genetics 1998, 63:1078-1085.

20. Caspary WF. Geborene Dünndarmkrankheiten und Kohlenhydratintoleranzen. In: Caspary WF., Stein J. eds. *Darmkrankheiten.* Berlin – Heidelberg: Springer 1999: 275-278.

21. Deac M., Dumitrașcu D. Testul de toleranță față de lactoză. In: Deac M., Dumitrașcu D. *Intoleranța față de lactoză.* Sibiu: Ed. Universității 1994: 43-55.

22. Lee MJ., Barrie S., Levinson U. Breath testing in intestinal disaccharidase deficiency and bacterial overgrowth of the small intestine. J. Nutr. Med. 1996; 6: 43-54.

23. Stein J., Lembecke B. Funkionsdianostik. In: Caspary WF., Stein J ed. *Darmkrankheiten.* Berlin – Heidelberg: Springer 1999: 166-169.

24. Deac M., Dumitrașcu D. Diagnostic radiologic. In: Deac M., Dumitrașcu D. *Intoleranța față de lactoză.* Sibiu: Ed. Universității 1994: 11-15.

25. Deac M., Dumitrașcu D. Dozarea activității lactazice. In: Deac M., Dumitrașcu D. *Intoleranța față de lactoză.* Sibiu: Ed. Universității 1994: 70-76.

26. Pemberton C., Gastineau C eds. Mayo Clinic diet manual. Philadelphia: Ed. Saunders 1989: 130-132.

27. Lerebours E., Somerset S. Yoghurt and lactase deficiency. Int. J. Immunotherapy 1993; 9: 19-23.

28. Hove H., Norgaard H., Mortensen P. B. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. Eur. J. Clin. Nutr. 1999; 53: 339-350.

29. Johnson AO., Semenya JG., Buchowski MS., Enwonwce CO., Scrimshaw NS. Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. Am J. Clin. Nutr. 1993; 58: 879-885.

30. Lin MY., Dipalma JA., Martini MC., Gross CJ, Harlander SK., Savaiano DA. Comparative effects of exogenous lactase (β-galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion. Digest. Dis. Sci. 1993; 38: 2022-2027.

31. Xenos K., Kyroudis S., Anagnostidis A., Papastathopoulos P. Treatment of lactose intolerance with exogenous beta-D-galactosidase in pellet form. Eur. J. Drug. Metab. Pharma 1998; 23: 350-355.

32. Treem W.R. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1995; 21: 1-14.

33. Schmitz J. Maladies enzimatiques congénitales du grêle. In: Bernier J.J. ed. *Gastro-enterologie.* Paris: Flamarion 1986: 711-716.

34. Trem W.R. Clinical heterogeneity in congenital sucrase-isomaltase deficiency. J. Pediatr. 1996; 128: 727-729.

35. Treem WR., Mc Adams L., Stanford L., Kastoff G., Justinich C., Hyams J. Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 28: 137-142.

36. Murray IA., Coupland K., Smith J.A., Ansell D., Lang R.G. Intestinal trehalase activity in a UK population: Establishing a normal range and the effect of disease. British J. Nutr. 2000; 83: 241-245.

37. Arola H., Koivula T., Karvonen AL., Jokela H., Ahola T., Isokoski M. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. Scand. J. Gastroenterol. 1999; 34: 898-903.

38. Lebenthal E., Khin-Haung U., Zheng B.J., LU RB, Lerner A. Small intestinal glucoamylase deficiency and starch malabsorbtion: a newly recognized alpha-glucosidase deficiency in children. J. Pediatr. 1994; 124: 541-546.

MALABSORBȚII EREDITARE SELECTIVE

Mircea Grigorescu, Mircea Dan Grigorescu

Individualizarea malabsorbțiilor ereditare selective a beneficiat de achizițiile recente ale geneticii și a contribuit la rândul său la dezvoltarea cunoștințelor de fiziopatologie digestivă.

Malabsorbțiile ereditare pot interesa oricare dintre principiile alimentare: aminoacizi, hidrați de carbon, lipide, dar și vitamine, electroliți, acizi biliari.

Malabsorbții ereditare ale aminoacizilor

Aminoacizii reprezintă produșii finali de digestie ai proteinelor, a căror absorbție se realizează prin sistemele de transport membranar, enterocitar, existente similar și la nivelul tubilor renali.

Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor prezintă mai multe trăsături comune: rezultă din mutații genetice, sunt de natură ereditară, realizează adesea tablouri clinice particulare și sunt definite prin perturbări ale transportului epitelial al aminoacizilor.

Tulburările genetice de transport al aminoacizilor pot determina două modificări fiziopatologice, care condiționează tabloul clinic și biochimic:

- blocarea transportului epitelial intestinal și/sau urinar, ceea ce determină scăderea preluării aminoacizilor de către enterocit (sindromul de deficiență) și creșterea pierderilor urinare ale aminoacizilor (cu posibile manifestări urinare specifice);
- producerea de metaboliți bacterieni în tractul intestinal, cu acțiune nocivă (1).

Absența unor tulburări nutriționale majore și menținerea homeostaziei proteice se datorește conservării mecanismelor de absorbție a oligopeptidelor de către mucoasa intestinală – prin sisteme de transport neafectate – și considerabilei suprapuneri în privința specificității de substrat a diferitelor sisteme de transport. Mecanismul dual de absorbție a aminoacizilor, sub formă liberă sau ca dipeptide (2), este prezent numai la nivelul membranei luminale. La nivelul celei bazolaterale este operativ numai mecanismul de transport al aminoacizilor liberi. Astfel, se individualizează la nivelul membranelor enterocitare și a altor celule epiteliale două tipuri de sisteme de transport, aflate sub control genetic distinct. Mai mult, sistemele de transport prezente la nivelul membranei luminale sunt tipice pentru celulele epiteliale, iar cele prezente la nivelul membranelor bazolaterale pot fi comune cu cele operaționale la nivelul celulelor neepiteliale (3). Exemplul clasic este constituit de malabsorbția aminoacizilor dibazici. În timp ce, în cistinurie, defectul genetic afectează exclusiv sistemul de transport de la nivelul membranei luminale enterocitare și al celulelor epiteliale ale tubilor renali, în intoleranța la proteine cu lizinurie, defectul este localizat la nivelul membranei bazolaterale ale celulelor epiteliale și al membranelor plasmatice a celulelor neepiteliale (2). În această situație, simptomele care rezultă din deficitul de aminoacizi sunt mai importante decât în cazurile în care este afectat numai sistemul de transport luminal.

Până în prezent sunt identificate mai multe fenotipuri mutante ale transportului intestinal (tabelul I).

Tabelul I

Boli prin tulburări ale transportului aminoacizilor la nivel intestinal

Defecte ale transportului aminoacizilor neutri
Boala Hartnup
Malabsorbția triptofanului
Malabsorbția metioninei
Defecte ale transportului aminoacizilor dibazici
Cistinuria
Intoleranța la proteine cu lizinurie
Aminoaciduria hiperdibazică tip 1
Lizinuria izolată
Iminoglicinuria familială
Aminoaciduria dicarboxilică
Histidinuria

Defecte ale transportului aminoacizilor neutri

Boala Hartnup

Genetică

Este o boală genetică cu transmitere autosomal-recesivă, produsă prin tulburarea transportului epitelial al aminoacizilor neutri, monoamino-monocarboxilici (Ala, Ser, Cys, Thr, Gln, Asn, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr, Trp) la nivelul celulei epiteliale intestinale și al tubilor renali, caracterizată prin rash pelagros și ataxie cerebeloasă (4).

Gena care codifică sinteza transportorului este localizată pe cromozomul 11q13 (5). Heterozigoții nu prezintă aminoacidurie, dar pot avea o tulburare de absorbție a triptofanului.

Tablou clinic

Simptomatologia asociază manifestări cutanate, neurologice și psihiatrice. Semnele clinice sunt variabile de la un caz la altul și, de asemenea, în cursul evoluției bolii la același caz.

Manifestările cutanate constituie semnul cel mai constant, fiind reprezentate de rash pelagroid, ca aspect și distribuție. Modificările cutanate apar mai ales pe părțile descoperite: față, gât, mâini, picioare, fiind intermitente și apărând în special în timpul verii, după expunere la soare, sugerând existența unei fotosensibilizări.

Manifestările neurologice sunt variate, prezente intermitent și diferite de la atac la atac. Cele mai multe cazuri prezintă episoade de ataxie cerebeloasă, care, de obicei, se produc concomitent cu exacerbarea manifestărilor cutanate. Sunt prezente, de asemenea, tremurături intenționale, uneori evoluând spre tremurături cu caracter durabil, hipotonie musculară, cefalee cu caracter recurent, hipermotilitate coreiformă. Examenul neurologic poate evidenția hiperreflectivitate și nistagmus. Traseul EEG este frecvent anormal, dar nu este caracteristic.

Manifestările psihiatrice sunt asemănătoare cu cele din pelagră: instabilitate emoțională, halucinații, accese colerice, delir. Retardarea mintală, considerată inițial o trăsătură caracteristică, nu este de fapt constantă.

Patogeneza manifestărilor clinice

Manifestările clinice sunt puse pe seama deficitului de triptofan, prin malabsorbție și pierdere renală (compensată însă în cazul unei alimentații normale prin absorbția oligopeptidelor care conțin triptofan) și a acțiunii nocive a compușilor rezultați din metabolizarea bacteriană a triptofanului. Simptomatologia este mai severă în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, din cauza malnutriției proteice.

Manifestările cutanate, asemănătoare cu cele ale pelagrei, sunt puse pe seama deficienței de nicotinamidă. Necesitățile de niacină sunt acoperite la om atât prin aportul alimentar ca atare, cât și prin conversia triptofanului în nicotinamidă. Se consideră că 60 mg triptofan echivalează cu 1 mg nicotinamidă. În boala Hartnup, deși aportul alimentar este satisfăcător, deficiența de nicotinamidă se realizează pe două căi. Pe de o parte, există o absorbție intestinală redusă de triptofan și o pierdere urinară crescută a aminoacidului, scăzând substratul disponibil pentru metabolizare în nicotinamidă. Pe de altă parte, indolul, format sub acțiunea bacteriană la nivelul colonului, inhibă conversia triptofanului în nicotinamidă acționând la nivelul a două trepte enzimatice esențiale: triptofan-pirolaza și kinurenin-formamidaza (3). La rândul său, deficiența de nicotinamidă rezultată scade și mai mult absorbția intestinală a triptofanului.

Manifestările neurologice nu și-au găsit încă o explicație definitivă. Ele au fost puse în legătură cu metaboliții bacterieni ai triptofanului, în special indolul și triptamina. În experiment acut, administrarea de triptofan la subiecți la care se blochează monoaminoxidaza determină apariția de modificări neuropsihice reversibile. Se poate, ca în parte, manifestările neurologice să fie și consecința deficitelor nutriționale, în primele stadii ale dezvoltării. Deficitul de nicotinamidă poate avea, de asemenea, un rol.

Lipsa tulburărilor nutriționale în boala Hartnup și capacitatea acestor bolnavi de a-și menține homeostazia metabolismului proteic se datorește conservării de către mucoasa intestinală a mecanismului absorbției peptidice, printr-un sistem de transport independent.

Excesul de triptofan neabsorbit este supus degradării bacteriene (6,7,8,9) prin trei mecanisme:

- prin pierderea lanțului lateral, sub acțiunea triptofanazei bacteriene se formează indol, care este hidroxilat, dând naștere indoxilului, iar prin conjugare – indoxil-sulfatului (indican) sau indoxil-betaglucuronidului;
- prin decarboxilare, triptofanul formează triptamina, iar după acest proces urmează dezaminarea oxidativă, cu formare de acid indoxil-3-acetic; acesta este excretat în urină sub formă liberă sau conjugat cu glutamină;
- prin transaminare ia naștere acidul indolil-piruvic, iar prin decarboxilarea consecutivă se formează acidul indolil-acetic.

De asemenea, este posibilă formarea de acid indolil-3-propionic, care după absorbție este parțial oxidat în acid indolil-3-acrilic, excretat ca atare sau conjugat cu glicină.

Metabolizarea bacteriană a triptofanului este documentată prin creșterea excreției fecale și urinare a metaboliților rezultați. Excreția acestor metaboliți crește la 8-16 ore de la încărcarea orală cu triptofan și scade până la dispariție după administrarea de neomicină pe cale orală.

Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de asocierea manifestărilor cutanate de tip pelagroid cu episoade acute, reversibile de ataxie cerebeloasă. Singurul semn constant este aminuaciduria, al cărei tip trebuie identificat. Excreția de metaboliți bacterieni nefiind constantă, poate fi provocată prin testul de încărcare cu L-triptofan, care determină creșterea eliminării urinare de indican, acid indolil-acetic și indolil-acriloilglicină, care persistă minimum 24 de ore (4).

Tratament

Boala beneficiază de tratamentul cu nicotinamidă, în doză zilnică de 15 mg la copii, 35 mg la adolescenți și 50-250 mg la adulți, care ameliorează leziunile cutanate și manifestările neurologice.

Se recomandă o dietă bogată în proteine. Se contraindică urmarea unor diete sintetice, bazate pe aminoacizi liberi, care pot produce o balanță azotată negativă, deoarece tulburarea transportului epitelial al aminoacizilor nu poate fi compensată prin absorbția de oligopeptide (1).

Malabsorbția triptofanului

Cunoscută și sub termenul de „boala scutecelor albastre", malabsorbția triptofanului este o boală cu transmitere autosomal-recesivă produsă prin tulburarea transportului epitelial al triptofanului la nivelul celulei epiteliale intestinale. În această boală nu există concomitent și tulburarea transportului la nivelul epiteliului tubular renal (10). Triptofanul neabsorbit este supus acțiunii de metabolizare a bacteriilor intestinale, cu formarea metaboliților corespunzători. Numele de „boala scutecelor albastre" se datorește colorării scutecelor copiilor afectați de indigotină, produs rezultat prin conjugarea oxidativă a două molecule de indican, rezultate din metabolizarea bacteriană a triptofanului.

Ca manifestări asociate se întâlnesc hipercalcemia și nefrocalcinoza.

Se postulează că hipercalcemia s-ar datora acțiunii de facilitare al absorbției calciului de triptofan sau unul dintre derivații săi indolici. Scăderea aportului alimentar de calciu controlează hipercalcemia și face o profilaxie a nefrocalcinozei. Pot fi prezente și alte manifestări: febră recurentă, infecții, iritabilitate, constipație.

Malabsorbția metioninei

Boala, cu transmitere autosomal-recesivă, este produsă prin tulburarea transportului membranar al metioninei numai la nivelul celulei epiteliale intestinale. Deficitul absorbției intestinale a metioninei s-a argumentat prin testul de încărcare orală, care determină o eliminare crescută a aminoacidului în fecale, diaree profuză, și creșterea eliminării urinare a metaboliților bacterieni ai metioninei, în special acidul α-hidroxi-butiric (11). Acidul α-hidroxi-butiric se formează din acidul α-cetobutiric sub acțiunea bacteriană și este considerat ca fiind răspunzător atât de sindromul diareic, acționând ca un agent osmotic, cât și de mirosul particular al urinei care dă numele sindromului *(oasthouse syndrome)*. Manifestările clinice cuprind, alături de diaree, hiperpneea, convulsii, retardare mintală și încărunțire.

Alimentația cu conținut scăzut în metionină duce la scăderea sau dispariția acidului α-hidroxi-butiric din urină și fecale, ameliorarea diareei și a simptomatologiei clinice adiacente.

Defecte de transport ale aminoacizilor dibazici

Transportul epitelial al aminoacizilor cationici: lizină, arginină, ornitină este perturbat în patru boli distincte:

- cistinuria;

- intoleranța la proteine cu lizinurie (aminoaciduria hiperdibazică tip II sau intoleranța familială la proteine);
- aminoaciduria hiperdibazică tip I;
- lizinuria izolată (12).

Prezența acestei heterogenicități indică existența unui control genetic al transportului acestor aminoacizi cel puțin la patru niveluri distincte.

Cistinuria

Genetică

Este o boală genetică cu transmitere autosomal-recesivă, produsă prin tulburarea transportului epitelial al aminoacizilor dibazici (lizină, ornitină, arginină) și a cistinei la nivelul enterocitului și a celulelor tubulare renale.

Prevalența bolii este foarte diferită în funcție de grupurile etnice, estimându-se o prevalență medie de 1/7000 (13).

Homozigotismul se definește prin excreția urinară de > 250 mg cistină/g creatinină, formarea de calculi urinari și prezența defectului de absorbție intestinală pentru cistină, lizină, arginină și ornitină.

Se individualizează trei tipuri de cistinurie, în funcție de tulburarea de transport intestinal al aminoacizilor, răspunsul la încărcarea orală cu cistină și excreția cantitativă a aminoacizilor la rudele heterozigote:

- tipul I (cu transmitere autosomal-recesivă adevărată), caracterizat prin excreție urinară crescută de cistină, lizină, arginină și ornitină; test de încărcare orală cu cistină, care nu este urmat de creșterea concentrației serice a aminoacidului, absența *in vitro* a transportului intestinal a celor patru aminoacizi; heterozigoții au o eliminare urinară normală a aminoacizilor implicați;
- tipul II (cu transmitere autosomal-recesivă incompletă), caracterizat prin eliminare urinară crescută a celor patru aminoacizi; test de încărcare cu cistină, fără creșterea concentrației serice a aminoacidului; heterozigoții au o eliminare de cistină de 9-15 ori mai mare față de normal;
- tipul III (cu transmitere autosomal-recesivă incompletă) se caracterizează prin eliminare urinară crescută a aminoacizilor implicați, test de încărcare orală cu cistină cvasinormal, transport intestinal scăzut al cistinei și prezent al lizinei, iar heterozigoții au o eliminare urinară de cistină de două ori mai mare față de normal (14,15,16).

Din punct de vedere al determinismului genetic, tipul I se datorește unei mutații a genei SLC3A1, localizată pe cromozomul 2p16, locusul CSNU1 (16, 17). Tipurile II și III de cistinurie se datoresc unor mutații ale unor gene situate pe cromozomul 19q13, care codifică proteinele transportoare pentru cei trei aminoacizi dibazici și pentru cistină (18).

Tablou clinic

Manifestările clinice ale cistinuriei se datoresc litiazei urinare și complicațiilor sale. Afecțiunea survine cu frecvență egală la ambele sexe, fiind însă mai severă la bărbați. Pacienții devin simptomatici în decada a doua sau a treia de viață. Calculii sunt adesea multipli și cei vezicali, care se întâlnesc aproape exclusiv la copii, tind să se refacă după intervenția chirurgicală. Frecvent, boala este adusă pe plan clinic din cauza complicațiilor: obstrucție cu anurie, infecție urinară sau evoluția spre insuficiență renală cronică (19).

Patogeneza manifestărilor clinice

Apariția calculilor se produce la subiecții care excretă mai mult de 0,4 g cistină/zi, respectiv 250 mg/g creatinină, aceasta fiind capacitatea maximă de menținere în soluție pentru un litru de urină la 37 de grade și pH 5-7 (20). Formarea calculilor se datorește suprasaturării urinei cu cistină, urmată de precipitarea acesteia. Deși, cantitatea de lizină pierdută prin urină aproximează necesitățile zilnice ale aminoacidului, nu există tulburări nutriționale severe, datorită faptului că peptidele ce conțin lizină sunt absorbite normal.

Diagnostic

Cistinuria se suspicionează în prezența unei litiaze urinare cu calculi radioopaci și istoric familial de litiază urinară. Cristaluria este un element important de diagnostic, iar analiza chimică a calculilor urinari este indispensabilă.

Cistinuria poate fi detectată simplu prin testul cu nitroprusiat de sodiu în prezența cianurii de potasiu, care detectează aminoacizii urinari ce conțin grupe sulfhidril și care se pozitivează în prezența a 75-125 mg cistină/g creatinină (20). Testul se bazează pe reducerea disulfiților (-S-S-) la tioli (-SH) și reacția tiolilor cu nitroprusiatul, care determină apariția unei culori roșii caracteristice.

Determinarea tipului genetic necesită evaluarea cantitativă a aminoaciduriei dibazice la pacienți și membri de familie (cromatografie bidimensională în strat subțire, electroforeză cu voltaj înalt, lichid-cromatografie de înaltă performanță, cromatografie cantitativă cu schimb de ioni, metode spectrofotometrice), precum și a transportului intestinal al acestor aminoacizi (21,22).

Tratament

Măsurile terapeutice au ca scop reducerea excreției și creșterea solubilității cistinei.

Pentru reducerea eliminării urinare de cistină se indică restricții de consum al alimentelor cu conținut bogat în metionină, având în vedere posibilitatea convertirii prin transsulfurare a metioninei și homocisteinei în cistină. Este indicată, de asemenea, o restricție a aportului de sodiu, care crește, printr-un mecanism neprecizat, excreția urinară a aminoacizilor (22). Reducerea excreției de cistină se poate obține și prin administrarea iv sau orală de glutamină sau diazepoxid (22).

Pentru a preveni suprasaturarea urinei cu cistină și a împiedica formarea calculilor se indică un aport suficient de lichide, inclusiv în timpul nopții, pentru a realiza o diureză în jur de 2 litri/mp suprafață corporală și alcalinizarea urinei. Deoarece, cistina este mai solubilă în mediul alcalin, se recomandă menținerea unui pH urinar de 7,5 prin administrarea de citrat de sodiu sau potasiu.

Rezultate bune sunt obținute prin tratamentul cu D-penicilamină (0,02g/kg/zi), care previne cristalizarea cistinei în urină și realizează disoluția calculilor formați. Obiectivul este reducerea eliminării urinare de cistină sub 200 mg/g de creatinină urinară. Mecanismul de acțiune este dublu, pe de o parte, formarea de disulfid cisteină-penicilamină în urină, care este de aproximativ 20 de ori mai solubil ca cistina, iar pe de alta, formare de cisteină-penicilamină în lichidul extracelular, ceea ce reduce cistina disponibilă pentru filtrarea glomerulară (23). Cauzele eșecului tratamentului cu penicilamină sunt numeroase (tabelul II).

Deoarece D-penicilamina inhibă piridoxal-5-fosfatul, pentru a împiedica apariția unui deficit de piridoxină se administrează profilactic 50-100 mg piridoxină/zi.

Utilizarea medicamentului este limitată de apariția reacțiilor secundare: erupții cutanate, sindrom nefrotic, leucopenie, eozinofilie, epidermoliză buloasă etc.

Efecte asemănătoare cu cele ale D-penicilaminei se obțin prin utilizarea de mercaptopropionilglicină 400-1000 mg/zi (24).

S-a semnalat, de asemenea, efectul favorabil al administrării de captopril 150 mg/zi, fracționat în trei prize, care determină o reducere de peste 70% a excreției urinare de cistină (25).

Utilizarea agenților medicamentoși în tratamentul cistinuriei a restrâns mult intervențiile chirurgicale, limitate în prezent la tratamentul complicațiilor.

Intoleranța la proteine cu lizinurie

Genetică

Intoleranța la proteine cu lizinurie este o boală genetică cu transmitere ausomal-recesivă, caracterizată prin aminoacidurie dibazică, în principal lizinurie și tulburarea ciclului ureic, cu hiperamoniemie după ingestie de proteine, datorată perturbării mecanismului de transport al aminoacizilor dibazici (în principal al lizinei) prin membranele bazolaterale ale epiteliului intestinal și al tubilor renali (26). Defectul de transport afectează și alte sisteme membranare: fibroblaști și hepatocite (27). Gena care codifică sinteza sitemului de transport este localizată la nivelul cromozomului 14q12 (5).

Tablou clinic

Simptomele se instalează după suprimarea alimentației la sân, când se introduc în alimentație formule cu conținut mai mare de proteine decât cel al laptelui de mamă. Manifestările clinice sunt: anorexie, vărsături, diaree (28).

Tabloul clinic se completează cu aversiunea față de proteine, tulburări în dezvoltarea somatică, hepato-splenomegalie, slăbiciune musculară, osteoporoză, cataractă, modificări ale părului. Alimentația forțată cu proteine determină apariția de convulsii, comă și retardare mintală. În timp, pot apărea pneumonie interstițială, glomerulo- sau tubulopatii.

Tabelul II

Cauzele eșecului tratamentului cu D-penicilamină

Incapacitatea de a reduce excreția urinară de cistină sub 400 mg/24 h
– dozaj insuficient sau absorbție intestinală deficitară
– lipsa de colaborare a pacientului
Calculi micști
– cistină-calciu
– anomalii metabolice coexistente
– hiperparatiroidism
– nefrolitiază idiopatică cu sau fără hipercalciurie
– hiperuricemie
– cistină-struvit
– litiază urinară infectată

Patogeneza manifestărilor clinice

Tulburarea mecanismului de transport al aminoacizilor dibazici la nivelul membranelor bazolaterale determină acumularea aminoacizilor dibazici în enterocit, cu niveluri plasmatice scăzute, conducând la malnutriție proteică și tulburări ale dezvoltării somatice. Hiperamoniemia, instalată după alimentație cu proteine, determină apariția modificărilor postprandiale: greață, vărsături. Hiperamoniemia se datorește disponibilității scăzute a argininei și ornitinei pentru desfășurarea normală a ciclului ureic în ficat (26), mai probabil datorită unui defect al transportului mitocondrial al ornitinei (29).

Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de modificările clinice și certificat de creșterea excreției urinare a aminoacizilor dibazici, fără cistinurie, cu nivel plasmatic scăzut, hiperamoniemie și acidurie orotică, după testul de încărcare orală cu proteine (28).

Tratament

Se impune restricția proteică: 1-1,5 g/kg/zi la copil și 0,5-0,8 g/kg/zi la adult (28). Suplimentarea cu citrulină (aminoacid neutru, dependent de un sistem de transport distinct) în cantități de 2,5-8,5 g/zi în 3-5 prize previne hiperamoniemia, asigurând funcționarea normală a ciclului ureic (30).

Alte aminoacidurii dibazice

În această categorie se includ:
– hiperaminoaciduria dibazică tip I;
– lizinuria izolată.

Sindromul Löwe (oculocerebrorenal) constă în creșterea excreției urinare de lizină și arginină, iar clinic se manifestă prin retardare mintală, hipotonie, mișcări coreoatetozice, cataractă, glaucom, rahitism vitamino-D rezistent și afectare renală. Absorbția triptofanului, lizinei și argininei la nivelul epiteliului intestinal și renal este perturbată. Gena responsabilă este situată la nivelul cromozomului Xp26 (5).

Iminoglicinuria familială

Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, care se produce datorită perturbării transportului la nivelul epiteliului tubular al glicinei și iminoacizilor: prolina și hidroxiprolina (31). Se individualizează cinci subtipuri, doar două dintre ele implicând și perturbarea transportului la nivel enterocitar. Heterogenicitatea bolii rezultă și din faptul că unii homozigoți nu prezintă perturbări ale transportului prolinei. Heterozigoții pot prezenta sau nu hiperglicinurie.

Sindromul este lipsit de manifestări clinice proprii și nu necesită măsuri terapeutice.

Aminoaciduria dicarboxilică

Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, din cauza unei mutații a genei localizate pe cromozomul 9p24, care determină tulburarea transportului epitelial și renal al acidului glutamic și aspartic. Se poate manifesta clinic prin hipoglicemie.

Histidinuria

Este o boală produsă prin tulburarea transportului de membrană al histidinei, atât la nivelul enterocitului, cât și al epiteliului tubular renal. Afecțiunea a fost descrisă în 1976 la doi frați cu retardare mintală și eliminare urinară crescută de histidină. Deficitul de absorbție al histidinei a fost argumentat prin teste de încărcare, iar tulburarea transportului tubular, prin calculul reabsorbției tubulare.

Malabsorbții ereditare ale monozaharidelor

Malabsorbția congenitală de glucoză-galactoză

Genetică

Boala a fost descrisă simultan în Franța și Suedia, în anul 1962, fiind folosit termenul de „diaree cronică determinată de malabsorbția monozaharidelor" (34).

Este o condiție congenitală cu transmitere autosomal-recesivă, produsă prin tulburarea transportului glucozei și galactozei la nivelul epiteliului intestinal, ca urmare a unei mutații a genei care codifică sinteza cotransportorului membranar de sodiu-glucoză (SGLT1). Gena aparține familiei cinci de transportori ai solviților, fiind desemnată cu simbolul SLC5A1 și este localizată la nivelul 22q13.1. Mutația se produce în poziția 92 și constă în substituția guaninei cu adenină, care codifică proteina transportoare nefuncțională, care conține un rest de asparagină în poziția 28, în locul aspartatului (35). Cercetări ulterioare au evidențiat posibilitatea producerii mai multor mutații, care determină sinteza de proteine transportoare nefuncționale (36).

Tablou clinic

Afecțiunea se manifestă prin diaree apoasă, fermentativă, care se instalează din primele zile de viață. Apariția sa coincide cu începutul alimentației orale, naturale sau artificiale, care conține glucoză și galactoză fie ca monozaharide, fie sub formă de di- sau polizaharide (37,38). Nerecunoscută și netratată, diareea determină instalarea unei deshidratări severe cu hiperosmolaritate și acidoză metabolică, tulburări în dezvoltarea somatică, malnutriție și moarte (39).

Alimentația cu conținut scăzut în monozaharidele implicate și rehidratarea corectă, chiar în condițiile nerecunoașterii bolii, permit uneori supraviețuirea subiecților afectați, ceea ce face ca boala să fie uneori diagnosticată la adultul tânăr. Semnele clinice se ameliorează cu înaintarea în vârstă.

Patogeneza manifestărilor clinice

Diareea se produce printr-un mecanism osmotic, datorită persistenței monozaharidelor neabsorbite în lumenul intestinal. Creșterea presiunii osmotice intraluminale determină secreția de apă cu scopul izotonizării conținutului enteral (40). Contribuția secreției de electroliți la creșterea osmolarității și producerea diareei este minimă, așa cum o demonstrează gaura osmotică mare. Accelerarea tranzitului intestinal se datorește, în parte, și creșterii volumului intraluminal. La nivelul colonului, monozaharidele neabsorbite sunt transformate sub acțiunea florei bacteriene intestinale anaerobe în acizi grași cu lanț scurt, care sunt absorbiți sau oxidați. Fenomenul are două consecințe: scade încărcarea osmotică, atenuând diareea și realizează fenomenul de „recuperare calorică" (41). Dacă se depășește capacitatea de compensare a colonului, debitul fecal crește, prin acțiunea combinată a hidraților de carbon neabsorbiți și nefermentați, ca și prin acizii grași cu lanț scurt neabsorbiți (42).

Deshidratarea și hiperosmolaritatea sunt consecința diareei apoase. Acidoza metabolică se produce atât prin absorbția acizilor organici rezultați din procesele de fermentație din intestinul subțire și colon, cât și prin secreția intestinală de bicarbonat, pentru a neutraliza conținutul intraluminal.

Persitența sindromului diareic și popularea bacteriană intestinală, care se instalează rapid, explică apariția unui sindrom de malabsorbție sever.

Diagnostic

Malabsorbția ereditară de glucoză-galactoză se diagnostichează pe criterii clinice, biochimice și terapeutice. Clinic, se constată diareea apoasă, acidă, instalată din primele zile de viață, în condițiile excluderii unei carențe dizaharidazice. Biochimic, se evidențiază scaune apoase, cu pH acid, prezența de substanțe reducătoare și gaură osmotică mare. Testele de încărcare orală sunt patologice pentru glucoză și galactoză și normale la fructoză și D-xiloză. Eliminarea fecală de monozaharide este crescută, iar prin tehnica perfuziei jejunale se evidențiază deficitul de absorbție intestinală. Este posibilă existența unei glicozurii renale în absența hiperglicemiei. Malabsorbția de glucoză și galactoză poate fi documentată simplu prin testul expirator al H_2. Diagnosticul poate fi certificat prin determinarea capacității de transport a mucoasei jejunale *in vitro* (39).

Tratament

Obiectivul imediat este rehidratarea, dar cu eliminarea soluțiilor OMS de rehidratare, care conțin glucoză. Principiul tratamentului constă în eliminarea aportului oral de glucoză și galactoză, ca și a tuturor hidraților de carbon, care prin hidroliză eliberează glucoză sau galactoză. În primele luni aceasta se realizează prin utilizarea de mixturi preparate cu făină de soia sau cazeină, ca surse de proteine, uleiuri vegetale, ca sursă lipidică și fructoză 4-8% sau inulină (polifructozat), ca sursă de hidrați de carbon. La acestea se adaugă cantitățile necesare de minerale și vitamine. De la 6 luni la 1 an se diversifică alimentația, prin introducerea de carne, ouă, legume, banane, miere. De la 2-3 ani copilul rămâne cu o alimentație cvasinormală, bogată în proteine și grăsimi, dar foarte scăzută în hidrați de carbon.

Tulburări ale absorbției lipidice

Abetalipoproteinemia

Genetică

Descrisă în 1950 de Basen și Kornzweig, boala a primit denumirea de abetalipoproteinemie în 1960 (44). Este o boală autosomal-recesivă, caracterizată, din punct de vedere biochimic, prin absența virtuală din plasmă a apolipoproteinemiei B și a lipoproteinelor ce conțin apoB, iar din punct de vedere clinic, prin asocierea unui sindrom de malabsorbție, a tulburărilor hematologice, a manifestărilor degenerative din partea sistemului nervos și a retinitei pigmentare.

Defectul genetic nu afectează gena implicată în sinteza apolipoproteinei B, ci pe cea care codifică sinteza proteinei microzomale de transfer al trigliceridelor (MTP). MTP este o enzimă heterodimerică, care conține o proteină disulfidizomerază (PDI) și o subunitate de 97 kd, care este responsabilă de activitatea de transfer lipidic. În abetalipoproteinemie, defectul genetic interesează gena care codifică subunitatea 97 kd a MTP, situată pe cromozomul 4q22-24, rezultând o formă truncată a subunității 97 kd, care interacționează defectuos cu PDI, rezultând un complex MTP nefuncțional, care conduce la abolirea procesului de transfer al lipidelor pe apo-B (45). Apo-B, care conține cantități insuficiente de

lipide ce îi cresc stabilitatea în structurile lipidice (chilomicroni, VLDL, LDL), suferă un proces de degradare intracelulară, boala apărând ca un defect al capacității intestinului și ficatului de a asambla sau secreta apo-B.

Tablou clinic

Tulburările digestive constau în apariția din primele săptămâni de viață de scaune frecvente, abundente, palide, păstoase sau chiar lichide, manifestări agravate de ingestia crescută de grăsimi. Copiii prezintă inapetență și, uneori, vărsături. Abdomenul este voluminos. Simptomatologia este asemănătoare cu a enteropatiei glutenice, dar se dezvoltă înainte de introducerea făinoaselor în alimentație. Copiii prezintă hipotrofie și tulburări de creștere.

Manifestările nervoase se dezvoltă mai târziu, fiind asemănătoare celor întâlnite în boala Friedreich: ataxie, tremurături intenționale, areflexie osteotendinoasă, nistagmus, slăbiciune musculară, mișcări atetozice. Uneori se produce retardarea dezvoltării mintale.

Simptomele oculare apar în timp. La început, se constată numai modificări ale traseului electroretinogramei, ulterior simptome subiective, instalate în jurul vârstei prepubertale: scotoame, tulburarea acomodării la întuneric, reducerea câmpului vizual, uneori amauroză. În stadiile evolutive târzii se produce o degenerescență pigmentară a retinei (46).

Afectarea cardiacă, cu cardiomegalie și aritmie este o manifestare terminală (47).

Patogeneza manifestărilor clinice

Malabsorbția lipidică este expresia tulburării metabolismului lipidic enterocitar. Etapele hidrolizei, formării micelare, preluării de către mucoasă și resintezei trigliceridelor sunt normale. Cantitativ, tulburarea utilizării lipidice este moderată.

Patogeneza tulburărilor nervoase și oculare este incomplet elucidată. Se poate presupune că ele sunt efectul modificărilor metabolismului lipidic, carenței de acizi grași esențiali sau de vitamine liposolubile, în special vitamina E (48).

Încărcarea grasă a ficatului este consecința imposibilității transportului trigliceridelor endogene din ficat, în lipsa sintezei VLDL (49).

În ceea ce privește acantocitoza, aceasta este pusă pe seama unei modificări a constituenților lipidici membranari. Deficitul de vitamină E este implicat în autohemoliză (50).

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, completat cu explorările hematologice, biochimice și morfologice.

Din punct de vedere ***hematologic***, modificarea caracteristică, care dă și unul dintre numele bolii este acantocitoza, care afectează 50-70% dintre hematiile periferice. Ea constă în modificarea aspectului eritrocitar, asemănător unei roți dințate, arici de mare, *achantus,* observat în preparatele proaspete. Hematiile nu formează rulouri, ceea ce determină scăderea vitezei de sedimentare. Volumul eritrocitar mediu este normal. Frecvent se întâlnește anemie, explicată prin prezența unui grad de hemoliză, manifestată prin creșterea bilirubinei libere, a stercobilinogenului fecal, reticulocitoză și hiperplazia seriei roșii.

Explorările biochimice evidențiază modificări caracteristice. Valorile lipidelor totale serice se reduc drastic, oscilând între 80-285 mg%. Chilomicronii, LDL și VLVD sunt absente. Prin tehnici imunochimice, de mare sensibilitate, se pot constata urme de betalipoproteine, concentrația lor fiind de 1/10.000 din valoarea normală. Chilomicronemia postprandială nu se produce. Concentrația trigliceridelor serice scade sub 20 mg%, cea a colesterolului sub 50 mg%, raportul de esterificare fiind însă normal. Scad de asemenea acizii grași liberi și fosfolipidele. Proporția acidului linoleic scade până la 10%, cu creșterea acizilor miristic, palmitic, stearic și oleic. Concomitent, se constată scăderea marcată a nivelului seric al vitaminelor liposolubile A și E (48).

Scăderea concentrației lipidelor serice trebuie diferențiată de hipolipemiile din sindroamele de malabsorbție și malnutriție, în care nu se întâlnește niciodată dispariția completă a betalipoproteinelor.

Modificări morfologice

Mucoasa intestinală are o structură normală. Trăsătura caracteristică o constituie prezența în citoplasma enterocitară de picături de lipide libere. Cantitatea de trigliceride din enterocit depășește de zece ori valorile normale. În corion nu se găsesc particule lipidice. Supraîncărcarea lipidică enterocitară dispare cu un regim fără grăsimi. Infiltrația grăsoasă se regăsește și în ficat. La examenul electronomicroscopic se evidențiază modificări ale aparatului Golgi (49). La nivelul sistemului nervos se constată demielinizări și modificări degenerative în cordoanele posterioare, nervii periferici și tractul spinocerebelos, iar retinian modificări degenerative pigmentare și atrofie maculară.

Tratament

Reducerea severă a aportului lipidic alimentar determină dispariția sindromului de malabsorbție și normalizarea histologică a mucoasei intestinale, fără a influența însă tulburările oculare și cele neurologice. Pentru realizarea unui aport caloric satisfăcător se pot utiliza trigliceride cu lanț mediu (TGM) și se suplimentează aportul de hidrați de carbon. Administrarea pe termen lung de TGM la subiecții cu abetalipoproteinemie accelerează evoluția spre o ciroză hepatică micronodulară, printr-un mecanism asemănător cu ciroza alcoolică, datorită unei expasiuni a poolului fragmentelor cu doi atomi de carbon, cu formare de hialin, asemănător celui din hepatopatia etilică (49).

Suplimentarea regimului cu acizi grași polinesaturați, deși utilizată, nu a influențat cursul bolii. Se administrează vitamine liposolubile: A, D, E, K. Corecția deficitului de vitamină E se face utilizând α-tocoferol, α-tocoferol acetat sau α-tocoferol succinat în doze mari, până la 100-200 UI/kg/zi, cu scopul de a obține un raport normal vitamină E serică/lipide totale. Rezultate superioare se obțin prin administrarea unor derivați hidrosolubili de vitamină E (α-tocoferol polietilenglicol 100-succinat: TPSG). Pentru corecția malabsorbției complexe de vitamină A și E se procedează la coadministrarea de vitamină A și TPSG.

Hipolipoproteinemia familială

Este o boală cu transmitere autosomal-dominantă determinată de sinteza unei apolipoproteine B100 truncate. Heterozigoții sunt asimptomatici, nu prezintă tulburări de absorbție și nici acantocitoză.

Din punct de vedere biochimic, se evidențiază scăderea LDL, HDL, nivel normal al trigliceridelor, dar există un defect al clearance-ului chilomicronilor (51).

Forma homozigotă a hipobetalipoproteinemiei familiale codominante determină un tablou clinic și biochimic asemănător cu abetalipoproteinemia recesivă homozigotă (29). Manifestările clinice sunt însă mai moderate și diagnosticul se stabilește, de obicei, la o vârstă mai înaintată.

Un reper important pentru diagnostic îl constituie identificarea rudelor de gradul I, heterozigoți asimptomatici, dar care au o concentrație de apo-B și LDL-colesterol de aproximativ 50% față de subiecții sănătoși.

Boala retenției chilomicronilor (boala Anderson)

Este o boală autosomal-recesivă, caracterizată prin prezența de apo-B-48 în enterocite, cu defect de glicozilare, ceea ce determină absența formării și secreției chilomicronilor.

Boala se caracterizează prin hipobetalipoproteinemie, steatoree și retardarea creșterii. Lipsesc manifestările neurologice și oculare. În plasmă lipsesc chilomicronii, dar LDL sunt prezente.

Enterocitele conțin picături lipidice numeroase, iar prin tehnica anticorpilor monoclonali se evidențiază prezența de apo-B, cu defect de glicozilare. Apo-B nu se întâlnește în plasmă, ceea ce indică faptul că defectul poate interesa diferite trepte ale metabolismului apo-48: lipidarea, translocarea sau secreția (36,52).

Tulburări ale absorbției electroliților

Clorhidroreea congenitală

Genetică

Descrisă simultan de Gamble (52) și Darrow (53) în 1945, clorhidroreea congenitală este o boală produsă de un defect ereditar al transportului clorului la nivelul epiteliului intestinal al ileonului și colonului, care produce diaree apoasă, hipocloremie, hiponatremie, hipopotasemie și alcaloză metabolică.

Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, gena responsabilă (DRA: *down regulated in adenoma*) fiind situată pe cromozomul 7q 22-31, proximal față de reglatorul transmembranar al fibrozei cistice (5). Boala se produce datorită unui defect genetic, care perturbă mecanismul de schimb anionic clor-bicarbonat la nivelul ileonului și colonului (55).

Tablou clinic

Ca semne prezumtive se menționează frecvența hidramniosului și a nașterii premature. În lichidul amniotic concentrația electrolitică este normală (56). La naștere abdomenul este voluminos, destins, iar ansele ileale și colonul sunt dilatate cu aer și lichid și, uneori, este prezentă ascita.

Boala se manifestă din perioada neonatală și se caracterizează printr-un sindrom diareic sever, cu pierdere ponderală importantă și deshidratare. Diareea nu răspunde la suprimarea alimentației și este rezistentă la terapia uzuală. Evoluția poate fi marcată de crize de dureri abdominale și vărsături. Frecvent este prezentă hiperbilirubinemia. În lipsa tratamentului adecvat, pe lângă deshidratare, se produc tulburări în dezvoltare, cu retard psihomotor și mintal.

Patogeneza manifestărilor clinice

Diareea se produce prin mecanism osmotic, din cauza retenției de cloruri în lumenul intestinal. Mecanismul de schimb Na^+-H^+ fiind funcțional, ionii de hidrogen secretați în lumenul intestinal nu mai sunt neutralizați complet de

bicarbonat, din cauza deteriorării mecanismului de schimb anionic. Aceasta determină o acidifiere a conținutului ileal, normal alcalin, ceea ce duce la apariția unei diareei apoase cu pH acid și conținut înalt de clor. Hiponatremia și hipopotasemia sunt consecințele diareei de tip osmotic. Alcaloza metabolică are mecanism multifactorial: tulburarea mecanismului de schimb ionic, hiperaldosteronismul produs de hipovolemie, care favorizează reabsorbția de $NaHCO_3$ în tubul proximal și excreția de potasiu în tubul colector cortical, conducând la o pierdere excesivă de potasiu. În plus, hipopotasemia stimulează prin ea însăși economisirea renală de bicarbonat (29).

Diareea apoasă duce la instalarea deshidratării și a hipovolemiei. Aceasta, la rândul său, va determina în timp producerea unei hiperplazii a aparatului juxtaglomerular, evidențiate bioptic, cu amorsarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Determinările biochimice și radioimunologice au evidențiat în clorhidroreea congenitală un nivel crescut al reninei plasmatice și al angiotensinei II. Aldosteronul urinar este crescut. Consecința acestor tulburări umorale este instalarea unor modificări arteriolare, similare celor din angiopatia hipertensivă (58) la pacienții a căror terapie constă în suplimentarea de clorură de potasiu, fără înlocuirea sodiului. Lipsa hipertensiunii arteriale, în ciuda unui nivel crescut de activitate a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este pusă pe seama prezenței hipovolemiei (59). Hipopotasemia consecutivă hiperaldosteronismului și pierderii fecale poate determina modificări renale, de tipul vacuolizării tubulare.

Hiperbilirubinemia se explică pe lângă imaturitatea sistemelor enzimatice hepatice, determinată de nașterea prematură, prin contribuția modificării echilibrului acido-bazic și a deshidratării.

Cunoașterea patogenezei a dus la abandonarea denumirii inițiale de „alcaloză congenitală cu diaree" în favoarea celei de clorhidroree congenitală (60).

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește în prezența unei diarei apoase, prezentă din primele zile de viață, cu scaune acide, alcaloză metabolică, hipopotasemie, hipocloremie și hiponatremie. Cloruria este foarte scăzută și nu crește după administrarea parenterală de clorură de sodiu sau potasiu. Scaunele au pH acid, iar cheia diagnosticului este dată de dozarea electroliților fecali: concentrația clorului este mai mare decât suma concentrației potasiului și sodiului. Deși concentrația înaltă de cloruri se întâlnește și în alte tipuri de diaree, clorhidroreea congenitală este singura condiție în care concentrația clorurilor fecale depășește suma valorilor sodiului și potasiului (61).

În primele zile de viață se întâlnește frecvent hiperbilirubinemie.

Nu sunt prezente modificări ale testelor de absorbție intestinală, morfologice sau radiologice intestinale.

Tratament

Dat fiind caracterul definitiv al tulburării mecanismului de schimb clor-bicarbonat, măsurile terapeutice trebuie aplicate toată viața. În principiu, tratamentul trebuie să asigure înlocuirea pierderilor de clor, sodiu și apă. Cantitatea de NaCl și KCl administrată se recomandă să fie ajustată astfel încât să mențină un pH sanguin normal și o pierdere mică de clor în urină: mai mult de 2 mmol/kg sau 40 mmol/24 h, alegând valoarea cea mai mică. La nou-născut tratamentul de supleere se practică pe cale iv, ulterior trecându-se la administrarea orală. Se recomandă utilizarea unei soluții de 0,7 % NaCl și 0,3% KCl în apă, raportul mediu molar Na^+/K^+ pentru pacienții de peste trei ani fiind de 6:5 (12).

Rezultate parțiale a dat și folosirea inhibitorilor de prostaglandină, asociați cu clorură de potasiu (36).

Se descrie efectul favorabil al administrării inhibitorilor de pompă de protoni (omeprazol), care reduc volumul și frecvența scaunului. Se crede că inhibiția secreției de acid clorhidric ar reduce clorul neabsorbit în segmentele distale. După administrarea de omeprazol pierderile fecale de sodiu și clor scad, și excreția renală de potasiu se reduce. Tratamentul se asociază cu administrarea de clorură de potasiu (62).

Diareea congenitală cu pierdere de sodiu

Este o boală autosomal-recesivă, care se produce prin perturbarea mecanismului de schimb Na^+/H^+, mecanismul de schimb Cl^-/HCO_3^- fiind operativ (63,64). Manifestările clinice sunt asemănătoare cu ale clorhidroreei congenitale, cu polihidramnios, naștere prematură, distensia abdomenului, lipsa meconiului și diareea apoasă apărută de la naștere. Diareea este abudentă, cu conținut înalt de Na în fecale (≥ 145 mEq/l), suma ionilor de sodiu și potasiu fiind mai mare decât concentrația ionilor de clor, iar pH-ul fecal este alcalin. Pacienții prezintă acidoză metabolică.

Tratamentul constă în reechilibrare corectă și administrarea de citrat de sodiu și soluții de glucoză cu electroliți.

Hipomagneziemia primară cu hipocalcemie secundară

Este o boală genetică gonosomal recesivă legată de cromozomul X, determinată de o malabsorbție intestinală primară a magneziului (65). Malabsorbția magneziului se datorește unui defect al transportului enterocitar mediat de transportor la concentrații scăzute ale magneziului, dar cu ameliorarea procesului absorbtiv la concentrații intraluminale crescute de magneziu.

Manifestările clinice apar în primele zece zile după naștere și constau în tetanie și convulsii, care sunt refractare la administrarea de calciu, dar influențate favorabil de administrarea parenterală de magneziu. Pot fi prezente ca manifestări clinice asociate: diaree, edeme, enteropatie cu pierdere de proteine, hidrocefalie (12).

Explorările de laborator evidențiază hipomagneziemie (<1mEq/l) și hipocalcemie (<3,5mEq/l). Absorbția de magneziu este deficitară, dar mecanismul de conservare renală este normal (66).

Nu sunt prezente modificări morfologice ale mucoasei intestinale și nici ale testelor de absorbție.

Tratamentul inițial constă în asocierea de 0,4 mmol/kg/zi de sulfat de magneziu, parenteral, gluconat de calciu 13 mmol/kg/zi pe cale orală, calciferol 40.000 U/zi și 7,5 mg/kg/zi fenitoină. Ulterior, se menține o balanță adecvată a magneziului prin administrare orală de clorură de magneziu în doze între 25-150 mEq/zi (67). Manifestările clinice majore dispar, cu excepția scaunelor de consistență scăzută, din cauza unei componente de diaree osmotică, produsă prin malabsorbția magneziului.

Malabsorbția zincului

Malabsorbția zincului, care determină tabloul clinic al acrodermatitei enteropatice, este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, produsă printr-un defect selectiv de absorbție intestinală a zincului (68).

Studii radioizotopice de cinetică a zincului în organism evidențiază un defect al absorbției enterocitare a zincului, care este manifestat la concentrații uzuale intraluminale, absorbția având însă loc la concentrații intraluminale ridicate (69).

Tabloul clinic este condiționat de depleția de zinc, zincul fiind implicat în procese metabolice complexe: sinteza și metabolismul acizilor nucleici, a proteinelor și în structura diferitelor enzime.

Primele manifestări clinice apar după suprimarea alimentației la sân și constau în: dermatită buloasă sau pustuloasă, cu dispoziție caracteristică (inițial în jurul orificiului bucal și anal, apoi cu extindere pe fese, mâini, degete, coate), glosită, alopecie, distrofie unghială, fotofobie, conjunctivită. Sunt prezente diareea cu steatoree, anorexia și deficitul ponderal. Se asociază manifestări neuropsihice: iritabilitate, letargie, depresie. Hipoplazia timică și susceptibilitatea crescută la infecții completează tabloul clinic.

Concentrația plasmatică a zincului este < 6 mM/l, față de nivelul normal de 10-17 mM/l.

Tratamentul constă în administrarea orală de zinc (30-45 mg/zi), doza fiind astfel adaptată pentru a menține o concentrație plasmatică normală.

Boala Menkes

Este o boală genetică cu transmitere gonosomal recesivă legată de cromozomul X, din cauza unui defect în homeostazia cuprului (70). Gena implicată este localizată pe cromozomul Xq 12-13 și codifică sinteza unei ATP-aze transmembranare de tip P, cu rol în metabolismul cuprului. Mutația genei Menkes determină o perturbare a transportului cuprului în spațiul extracelular, ceea ce produce o acumulare intracelulară excesivă de cupru. Defectul metabolic nu afectează doar enterocitele, ci și alte sisteme celulare, fiind evidențiat în culturi de fibroblaști. S-au identificat mai multe mutații (29) care condiționează variabilitatea expresiei fenotipice a bolii de la formele ușoare/moderate *(cutis laxa,* sindromul cornului occipital), până la formele letale.

Deficitul de cupru determină perturbarea activității unor numeroase sisteme enzimatice: deficit de tirozin-kinază, implicat în depigmentare, deficit de lizil-oxidază, implicat în sinteza elastinei, deficitul activității dopamin β-hidroxilazei, citocrom-oxidazei și superoxiddismutazei, implicat în leziunile neurologice (71).

Manifestările clinice sunt polimorfe. În perioada neonatală s-au semnalat prematuritatea, hipotermia și hiperbilirubinemia. Tabloul clinic se completează cu tulburări ale dezvoltării somatice, modificări ale părului (păr sârmos: *steely hair),* manifestări severe de degenerare cerebrală progresivă, hipopigmentare, modificări osoase, modificări ale peretelui arterial, vase tortuoase, cu rupturi vasculare și tromboze, diverticuli vezicali.

Manifestările intestinale constau în vărsături și diaree, uneori și prezența unei enteropatii cu pierdere de proteine (12).

Diagnosticul este certificat prin scăderea cuprului și ceruloplasminei serice, creșterea concentrației de cupru în mucoasa duodenală sau jejunală și creșterea conținutului intracelular de cupru în culturile de fibroblaști (72).

Același defect metabolic stă la baza sindromului *cutis laxa* sau al sindromului cornului occipital.

Tratamentul constă în administrarea parenterală de cupru, în doză de 600 ng/kg/săptămână, urmărind restabilirea concentrației serice normale a cuprului. Tratamentul nu este însă capabil să oprească procesul degenerării cerebrale, acesta fiind expresia unui deficit sever de cupru prenatal, în perioada critică a dezvoltării sistemului nervos central (29).

Malabsorbții ereditare ale vitaminelor

Malabsorbția selectivă a vitaminei B_{12}

Defectele congenitale ale absorbției vitaminei B_{12} cuprind cel puțin trei cadre nosologice distincte, care corespund desfășurării procesului fiziologic al absorbției:

- deficitul congenital de factor intrinsec (anemia pernicioasă congenitală);
- malabsorbția congenitală a vitaminei B_{12} prin disfuncție ileală (sindromul Imerslund-Gräsbeck);
- deficitul de transcobalamină II.

Anemia pernicioasă congenitală

Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă. Gena care controlează sinteza de factor intrinsec este localizată pe cromozomul 11, fiind posibilă o modificare a expresiei genei sau o mutație punctiformă (29,36).

Substratul bolii este reprezentat de absența factorului intrinsec sau sinteza unui factor intrinsec afuncțional, modificat structural, cu afinitate scăzută față de receptorii ileali sau susceptibil la degradarea acidopeptică (12,73).

Boala se manifestă prin anemie macrocitară, cu măduvă megaloblastică fără neuropatie, cu debut tipic între 1 și 5 ani (după epuizarea stocurilor de vitamină B_{12} realizate prin transfer transplacentar de la mamă), rareori tardiv, în a doua decadă.

Se caracterizează prin scăderea nivelului seric al vitaminei B12, test Schilling anormal, corectat prin administrarea de factor intrinsec exogen. Deficitul de factor intrinsec este izolat, fără modificări morfologice ale mucoasei gastrice, cu secreție normală de pepsină și acid clorhidric și fără anticorpi față de factorul intrinsec sau celulele parietale (73).

Tratamentul constă în administrarea de 250 g vitamină B_{12} lunar sau 1000 g la 2-3 luni, pe toată durata vieții.

Sindromul Imerslund - Gräsbeck

Malabsorbția selectivă a vitaminei B_{12} a fost descrisă în 1960 de Imerslund (74) și Gräsbeck (75). Este o boală autosomal-recesivă, afectând ambele sexe. Gena care determină boala (MGA1) este localizată pe cromozomul 10p12.2, dar natura exactă a defectului genetic nu este cunoscută (5). Defectul interesează mecanismul de transport al complexului vitamină B_{12} – factor intrinsec și este situat la nivelul enterocitelor ileale, afectând legarea de receptor (absența receptorilor specifici ileali) sau procesarea intracelulară după legare (76).

Tablou clinic

Boala debutează în primii ani de viață, în general înaintea vârstei de doi ani, pe măsura epuizării rezervelor de vitamină B_{12}, formate în cursul vieții intrauterine.

Tabloul clinic asociază prezența unei anemii megaloblastice și a proteinuriei. Anemia este frecvent însoțită de leuco- și trombocitopenie. Semnele neurologice sunt minime, iar tulburările digestive rare. Pacienții prezintă adesea malformații ale tractului urinar. S-a semnalat frecvent o retardare staturo-ponderală, care dispare după corectarea anemiei.

Diagnostic

Explorările uzuale relevă anemia megaloblastică. Chimismul gastric este prezent. Dozările imunologice sau determinările indirecte relevă prezența unor cantități normale de factor intrinsec și absența anticorpilor blocanți sau precipitanți în serul bolnavilor. Malabsorbția vitaminei B_{12} este documentată prin concentrația serică scăzută, în absența oricărei afecțiuni intestinale generatoare de malabsorbție. Testele absorbtive sunt normale.

Testul Shilling indică scăderea absorbției vitaminei B_{12}, cu factor intrinsec prezent și concentrație serică normală a transcobalaminei II. Examenul optic și electronomicroscopic al mucoasei ileale nu evidențiază modificări (77).

Proteinuria precede, în general, instalarea anemiei și este izolată, fără alte semne funcționale de afectare renală.

Tratament

Având în vedere caracterul definitiv al defectului de absorbție, bolnavul este dependent de administrarea parenterală, periodică, de vitamină B_{12}, care corectează anemia, fără a influența însă proteinuria. Dozele utilizate sunt similare celor din deficitul de factor intrinsec.

Deficitul de transcobalamină II

După legare, complexul factor intrinsec-vitamină B_{12} este internalizat și cobalamina este transferată intracelular de pe factorul intrinsec pe transcobalamina II (TCII), complexul astfel format intrând în circulația sistemică (12).

Deficitul congenital de TCII sau malfuncția TCII afectează preluarea celulară a vitaminei, în condițiile unui nivel seric normal de cobalamină.

Tabloul clinic este cel al unei anemii megaloblastice neonatale severe, cu deficit în dezvoltarea staturo-ponderală, fiind însoțit frecvent de vărsături, diaree, hipotonie. Sunt prezente semne neurologice.

Hematologic, se evidențiază, pe lângă anemia megaloblastică, citopenii pe celelalte serii, macrocitoză și neutrofile plurisegmentate. Nivelul seric al vitaminei B_{12} este normal, vitamina fiind legată de TCI, care are o activitate funcțională redusă. TCII este absentă sau, în cazurile foarte rare de malfuncție a TC II, este prezentă, dar incapabilă să promoveze pătrunderea vitaminei B_{12} în celule (78).

Tratamentul constă în administrarea în doze mari (1000 μg) a vitaminei B_{12} de două ori pe săptămână, pentru a favoriza difuziunea celulară pasivă a vitaminei.

Malabsorbția congenială a folaților

Primul caz a fost descris în 1961 de Luhby, cercetările clinice și biochimice fiind aprofundate de Lanzkowski (80).

Reprezintă o condiție rară, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de un defect de transport al acidului folic prin bariera epitelială intestinală și bariera hematoencefalică (81).

Are trei trăsături clinice majore:

- anemie megaloblastică severă, care se manifestă de la vârsta de 3 luni;
- simptome neurologice: convulsii, ataxie, retardare mintală, calcificări cerebrale;
- manifestări digestive: ulcere ale cavității bucale, stomatită, glosită, diaree, la care se adaugă tulburări în dezvoltare.

Nu sunt prezente modificări morfologice ale mucoasei intestinale, iar testele de absorbție sunt normale.

Concentrația de folat în ser și lichidul cefalorahidian este joasă și nu crește după testul oral de încărcare.

Anemia megaloblastică se corectează după tratament cu acid folic, administrat parenteral în doze de 15 mg/zi timp de o săptămână, urmat de aceeași doză la 3-4 săptămâni sau doze mari pe cale orală. Simptomele neurologice sunt slab influențate de tratament.

Rahitismul și osteomalacia familiale

Este o boală genetică cu transmitere autosomal-recesivă, produsă printr-o mutație a genei localizată la nivelul cromozomului 12q14 și care are ca substrat o lipsă de răspuns la vitamina D a țesuturilor țintă: mucoasa intestinală, oase, cheratinocite (5, 82), probabil datorită unui defect al receptorului citozolic.

Manifestările clinice sunt: hipotonie, slăbiciune musculară, statură scundă, convulsii, deformarea extremităților oaselor. Din punct de vedere biochimic, se evidențiază hipocalcemie, hipofosfatemie, creșterea activității fosfatazei alcaline, creșterea nivelului hormonului paratiroidian. Nivelul circulant al 1-25-dihidroxi D2 este crescut (83).

Boala răspunde la doze mari de vitamină D.

Deficitul familial izolat de vitamină E

Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, cauzată de o mutație a genei TTPA, localizată pe cromozomul 8q13 și care se manifestă prin malabsorbția selectivă a vitaminei E, fără malabsorbție lipidică concomitentă.

Tabloul clinic se caracterizează prin ataxie, areflexie, pierderea simțului proprioceptor, xantelasmă și xantoame la nivelul tendonului lui Achile. Biochimic, se constată creșterea lipidelor serice și nivel scăzut al vitaminei E. Simptomele neurologice se ameliorează după administrarea de vitamină E. La heterozigoți se pot evidenția xantoame tendinoase și creșterea concentrației serice a colesterolului (5,36).

Malabsorbția primară a acizilor biliari

A fost descrisă în 1976 (84) ca un sindrom diareic cronic, cu steatoree și funcție ileală normală, cu excepția capacității de transport a acizilor biliari. Boala se datorește unei mutații a genei SLC10A2, localizată pe cromozomul 13q33, care codifică sinteza unei proteine transportoare a acizilor biliari: transportorul apical al acizilor biliari Na-dependent (ASBT) (85,86).

Manifestarea clinică majoră este diareea apoasă, cu scaune voluminoase. Diagnosticul presupune documentarea malabsorbției acizilor biliari (creșterea excreției fecale, scăderea concentrației iluminale a acizilor biliari, absența creșterii postprandiale a concentrației serice a colilglicinei, cercetări *in vitro* asupra capacității de transport ileale a acizilor biliari).

Diagnosticul diferențial trebuie să includă eliminarea cauzelor care pot determina malabsorbția

acizilor biliari de tip I (afecțiuni ileale) sau de tip III (afecțiuni gastrointestinale, care nu afectează ileonul).

Tratamentul cuprinde reducerea aportului lipidic, suplimente orale de trigliceride cu lanț mediu, zinc și administrarea de colestiramină.

Bibliografie

1. Hambraeus L. Nutritional implications of inborn errors of aminoacid metabolism. World Rev Nutr Dietet 1978; 30: 23-68.

2. Silk DBA, Perrett D, Clark ML. Jejunal and ileal absorption of dibasic aminoacids and arginin containing dipeptide in cystinuria. Gastroenterology 1975; 68: 1426-1432.

3. Smith DW, Scriver CR, Tenenhouse MS, Simell O. Lysinuric protein intolerance mutation is expressed in the plasma membrane of cultured fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7711-7715.

4. Jepsson JB. Hartnup disease. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS eds. *The metabolic basics of inherited disease.* New York: McGraw - Hill 4th ed 1978; 1583-1577.

5. Online Mendelian Inheritance In Man, OMIM (TM). Center for Medical Genetics. www. nebi. nem. nih. gov. /Omim/.

6. Asatoor AM, London DR, Craske J, Milne MD. Indole production in Hartnup disease. Lancet 1963; I: 126-128.

7. Kowlesar O, Haeffner LJ, Benson GD. Abnormal tryptophan metabolism in patients with adult coeliac disease with evidence for deficiency of vitamin B6. J Clin Invest 1964; 43: 844-903.

8. Fordtran JS, Seroggie WB, Polter DE. Colonic absorption of tryptophan metabolism in man. J Lab Clin Med 1964; 64: 125-132.

9. Antener I, Barteheimer H, Grüttner G, Rybak C. Das Hartnup Syndrome. Mschr Kinderheilt 1973; 121: 571-583.

10. Drummond KN, Michael AF, Ulstrom KA, Good RA. The blue diaper syndrome: familial hyper-calcaemia and indicanuria. Am J Med 1964; 37: 928-948.

11. Hooft CJ, Timmermans J, Snoeck J et al. Methionine malabsorption in a mentally defective child. Lancet 1964; 2: 20-21.

12. Desjeux JF. Congenital selective defects of intestinal transport. In: Buts JP, Sokal EM eds. *Management of digestive and liver disorders in infants and children.* Elsevier Sci Publ 1993; 175-203.

13. Wartenfeld R, Golomb E, Katz G et al. Molecular analysis of cystinuria in Lybian Jews: exclusion of the SLC 3 A 1 gene and mapping of a new locus on 19q. Am J Hum Genet 1997; 60: 61-616.

14. Rosenberg LE, Segal S. Cystinuria. Biochemical evidence for two genetically distinct diseases. J Clin Invest 1965; 44: 1092-1093.

15. Rosenberg LE, Dowling S, Durrant JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. J Clin Invest 1966; 45: 365-371.

16. Desjeux JF. The molecular and genetic base of congenital transport defects. Gut 2000; 46: 585-587.

17. Lauteala T, Mykkanen J, Pineda M et al. Genetic homogenecity of lysinuric protein intolerance. Eur J Hum Genet 1998; 6: 612-615.

18. Endsley JK, Phillips JA, Hruska KA et al. Genomic organisation of human cystine transporter gene (SLC3A1) and identification of novel mutations causing cystinuria. Kidney Internat 1997; 51: 1893-1899.

19. Dahlberg PJ, van den Berg C, Kurtz SB et al. Clinical features and management of cystinuria. Mayo Clin Proc 1977; 52: 533-542.

20. Smith A. Evaluation of the nitroprusside test for the diagnosis of cystinuria. Med J Anest 1977; 2: 153-155.

21. Crawhall JC, Purkins P, Watts RWE et al. The excretion of aminoacids by cystinuric patients and their relatives. Ann Hum Genet 1969; 33: 149-169.

22. Scriver CH, Beauder AL, Sly WS et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease New York, Mc Graw - Hill Inf Serv 6th ed 1995; 3581-3596.

23. Milne MD. Disorders of aminoacid transport. Br Med J 1964; 1: 327-336.

24. Giannakopoulos X, Kalfakon V, Tsoumanis P, Karakabounas S. Rezultats du traitement de la cystinurie et de la lithiase cystinique par 1-alpha-mercaptopropionyl-glycine. J Urol 1994; 53: 72-74.

25. Chow GK, Streem SB, Medical treatment of cystinuria: rezults of contemporany clinical practice. J Urol 1996; 156: 1576-1578.

26. Perheentupa J, Visakorpi JK. Protein intolerance with deficient transport of basic aminoacids: another inborn error of metabolism. Lancet 1965; 2: 813-817.

27. Rajantie J, Simell O, Perheentupa J. Basolateral and mitochondrial membrane transport defects in the hepatocytes in lysinuric protein intolerance. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 65-70.

28. Simell O, Perheentupa J, Rapola J et al. Lysinuric protein intolerance. Am J Med 1975; 59: 229-240.

29. Scheich AM, Grand RJ. Disorders of epithelial transport in the small intestine. In: Yamada T et al eds *Textbook of Gastroenterology,* Philadelphia: Lippincott-Williams Wilkins Co 1999; ch 75: 1677-1696.

30. Rajantie J, Simell O, Rapola J, Perheentupa J. Lysinuric protein intolerance: a two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine. J Pediatr 1980; 97: 927-932.

31. Scriver CR. Familial iminoglycinuria. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS et al. eds: *The metabolic basis of inherited disease,* New York McGraw-Hill Comp 1984; 1792-1803.

32. Melançon SB, Dallaire L, Lemieux B et al. Dicarboxylic aminoaciduria: an inborn error of aminoacid conservation. J Pediatr 1977; 91: 422-427.

33. Sabater J, Ferré C, Puliol M, Maya A. Histidinuria: A renal and intestinal histidine transport deficiency found in two mentally retarded children. Clin Genet 1976; 9: 117-124.

34. Lindquist B, Meeuwisse GW. Chronic diarrhoea caused by monosaccaride malabsorption. Acta Paediatr 1962; 51: 674-685.

35. Turk E, Zabel B, Mundlos S et al. Glucose/galactose malabsorption: a defect in the Na^+/glucose cotransporter. Nature 1991; 350: 354-356.

36. Petty EM. Gastrointestinal manifestations of specific genetic disorders. In: Yamada T et al eds *Textbook of Gastroenterology,* Philadelphia: Lippincott-Williams Wilkins Co 1999; ch 110: 2460-2504.

37. Hughes WS, Senior JR. The glucose-galactose malabsorption syndrome in a 23-year old woman. Gastroenterology 1975; 68: 142-145.

38. Phillips SF, McGill DB. Glucose-galactose malapsorption in an adult: perfusion studies of sugar, electrolyte and water transport. Am J Dig Dis 1973; 18: 1017-1024.

39. Evans L, Grasset E, Heyman M et al. Congenital selective malabsorption of glucose and galactose. J Paediatr Gastroenterol Nutr 1985; 4. 878-886.

40. Launiala K. The effect of unabsorbed sucrose and mannitol on the small intestinal flow rate and mean transit time. Scand J Gastroenterol 1968; 3: 665-671.

41. Bond JH, Levitt MD. Fate of soluble carbohydrate in the colon of rats and man J Clin Invest 1976; 57: 1158-1164.

42. Palma R, Vidon N, Bernier JJ. Maximal capacity for fluid absorption in human bowel. Dig Dis Sci 1981; 26: 929-934.

43. Caspary WF. Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption. Clin Gastroenterol 1986; 15: 631-635.

44. Salt HB, Wolf OH, Lloyd JK et al. On having no beta-lipoprotein. Lancet 1960; 2: 325-329.

45. Sharp D. Blindermann L, Coombs KA et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. Nature 1993; 365: 65-70.

46. Sobrevilla LA, Goodman ML, Kane CA. Demielinating central nervous system disease, macular atrophy and acanthocytosis (Bassen-Kornzweig syndrome). Am J Med 1964; 37: 821-828.

47. Dische MR, Porro RS. The cardiac lesions in Bassen-Kornzweig syndrome. Am J Med 1970; 49: 568-577.

48. Herbert PN, Assmann G, Gotto AM, Fredrickson DS. Familial lipoprotein deficiency. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS et al. eds: *The metabolic basis of inherited disorders,* McGraw-Hill Comp 5th ed 1984; 589:621.

49. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams J. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia. Gastroenterology 1974; 67: 107-118.

50. Kayden HJ, Silber R. The role of vitamin E deficiency in the abnormal autohemolysis of acanthohytosis. Trans Assoc Am Phys 1965; 78: 334-338.

51. Steinberg D, Grundy SM, Mok HYI et al. Metabolic studies in an unusual case of asymptomatic familial hypobetalipoproteinemia with hypoalphalipoproteinemia and fasting chilomicronemia. J Clin Invest 1979; 64: 292-298.

52. Roy CC, Levy E, Green PR et al. Malabsorption, hypocholesterolemia, fat-filled enterocytes with incrased intestinal apoprotein B: chylomicron retention disease. Gastroenterology 1987; 92: 390-399.

53. Gamble JL, Fahey KR, Appleton J, Mac Lochlan E. Congenital alkalosis with diarrhoea. J Pediatr 1945; 26: 509-518.

54. Darrow DC. Congenital alkalosis with diarrhoea. J Pediatr 1945; 26: 149-159.

55. Turnberg LA. Abnormalities in intestinal transport in congenital chloride diarrhea. Gut 1971; 12: 544-551.

56. Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhea: clinical analisys of 21 Finnish patients. Arch Dis Child 1977; 52: 255-267.

57. Bieberdorf FA, Gorden P. Fordtran JS. Pathogenesis of congenital alkalosis with diarrhea. J Clin Invest 1972; 51: 1958-1968.

58. Holmberg C. Perheentupa J, Pasternack A. The renal lesions in congenital chloride diarrhea. J Pediatr 1977; 91: 738-743.

59. Pasternack A, Perheentupa J. Hypertensive angiopathy in familial chloride diarrhea. Lancet 1966; II: 1047-1049.

60. Evanson JM, Stanbury SW. Congenital chloridorrhoea or so-called congenital alkalosis with diarrhea. Gut 1965; 6: 29-38.

61. Pearson AJG, Sladen GE, Edmonds CJ et al. The pathophysiology of congenital chloridorrhoea. Quart J Med 1973; 42: 453-466.

62. Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA et al. Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhoea. N Engl J Med 1997; 336: 106-109.

63. Holmberg C, Perheentupa I. Congenital Na^+ diarrhea: a new type of secretory diarrhea. J Pediatr 1982; 49: 137-172.

64. Booth IW, Murer H, Stange G et al. Defective jejunal brush border Na^+/H^+ exchange: a cause of congenital secretory diarrhea. Lancet 1985; 1: 1066-1069.

65. Salet J, Polonovski C, De Gouyon F et al. Tétanie hypocalcèmique récidivante par hypomagnésémie congénitale: une maladie métabolique nouvelle. Arch Fr Pédiatr 1966; 23: 749-768.

66. Milla P, Agget PJ, Wolff OH, Harries JT. Studies in primary hypomagnesemia: evidence for defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. Gut 1979; 20: 1028-1033.

67. Yamamoto T, Kabata H, Yagi R et al. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Magnesium 1985; 4: 153-164.

68. Maynahan EJ. Le zinc et le poil dans l'acrodermatitis enteropathica. Bull Soc Franç Dermatol Syphyl 1973; 80: 541-543.

69. Atherton DJ, Muller DPR, Aggett PJ, Harries JT. A deficit in zinc uptake by jejunal biopsies in acrodermatitis enteropathica. Clin Sci 1970; 56: 505-507.

70. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK et al. A sex linked recesive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. Pediatrics 1962; 29: 764-768.

71. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ et al. Menkes'kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with widespread effect. Pediatrics 1972; 50: 188-201.

72. Camakaris J, Danks DM, Ackland L et al. Altered copper metabolism in cultured cells human Menkes'syndrome and mottled mouse mutants. Biochem Genet 1980; 18: 117-131.

73. Miller DR, Bloom GE, Streiff RR, et al. Juvenile congenital pernicious anemia. N Engl J Med 1966; 275: 978-983.

74. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. Acta Paediatr 1960, 119 (suppl): 1-115.

75. Gräsbeck K, Gordin R, Kantero I et al. Selective vitamine B_{12} malabsorbtion and protenuria in young people: a syndrome. Acta Med Scand 1960; 167: 289-296.

76. Burman JF, Waler WF, Smith JA et al. Absent ileal uptake of IF-bound vitamin B_{12} in the Imerslund-Gräsbeck syndrome (familial vitamin B_{12} malabsorption with proteinuria). Gut 1985; 26: 311-320.

77. MacKenzie IL, Donaldson RM Jr, Trier JS, Nathan VI. Ileal mucosa in familial selective vitamin B_{12} malabsorption. N Engl J Med 1972; 286: 1021-1025.

78. Haurani FI, Hall Ca, Rubin R. Megaloblastic anemia as a result of an abnormal transcobalamin II. J Clin Invest 1979; 64: 1253-1259.

79. Luhby AL, Eagle FJ, Roth E, Cooperman JM. Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. Am J Dis Child 1961; 102: 482-483.

80. Lankowsky P, Erlandson ME, Bezan AI. Isolated defects of folic acid absorption associated with mental retardation and cerebral calcifications. Blood 1969; 34: 452-465.

81. Corbeel L, van den Berghe G, Jaeken J et al. Congenital folate malabsorption. Eur J Pediatr 1985; 143: 284-290.

82. Feldman D, Chen T, Hirst M et al. Demonstration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human skin biopsies. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1463-1465.

83. Brooks MH, Bell NH, Love L et al. Vitamin D-dependent rickets type II: resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. N Engl J Med 1978; 298: 996-999.

84. Hess Thaysen E, Pedersen L. Idiopathic bile acid catharsis. Gut 1976; 17: 965-970.

85. Wong MH, Oelkers P, Dawson PA. Identification of a mutation in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene that abolish trasport activity. J Biol Chem 1995; 270: 27228-27234.

86. Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, Dawson PA. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). J Clin Invest 1997; 99: 1880-1887.

ALERGIA ALIMENTARĂ

Diana Dumitrașcu

Cadru nosologic

Alergiile alimentare sunt din ce în ce mai frecvente. În ultimii ani s-au raportat numeroase cazuri de deces prin anafilaxie alimentară (la fructe de mare, arahide).

Definiția unanim acceptată a alergiei alimentare este cea propusă de Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI): *alergia alimentară este afecțiunea ce grupează totalitatea simptomelor produse de consumul unui aliment și mediate prin mecanism imunologic* (1).

Există însă numeroși termeni cu circulație largă, a căror suprapunere este doar parțială: intoleranță alimentară, reacție adversă la alimente. Termenul extins este cel de *reacție adversă alimentară*. Prin aceasta se înțelege orice reacție anormală produsă de ingestia unui aliment sau aditiv alimentar. Reacția adversă alimentară include reacțiile mediate imunologic, chimic, infecțios sau prin eliberare directă de mediatori.

Termenul de *intoleranță alimentară* se referă la reacțiile produse prin deficite enzimatice: de lactază, de trehalază.

Termenul cel mai corect pentru reacțiile produse de aliment și mediate imunologic este cel de *alergie alimentară (hipersensibilitate)*. Acela de alergie sau de hipersensibilitate la aliment subliniază atât cauza (alergenul alimentar), cât și mecanismul producerii (hipersensibilitate). Acest termen este sinonim cu *reacția adversă alimentară alergică*.

Se mai folosește și denumirea de *alergie digestivă* (este incompletă deoarece nu face referire la manifestările cutanate, respiratorii sau sistemice, induse de alimente).

Epidemiologie

Epidemiologia alergiei alimentare este greu de apreciat din motive obiective. Aforismul lui Ingelfinger (1949) rămâne încă valabil: „alergia gastrointestinală este un diagnostic frecvent utilizat, rar evaluat și foarte rar certificat". Aceasta se datorează mai multor cauze obiective:

- lipsa adresabilității la serviciile medicale pentru formele ușoare și clar evidente, care se remit complet la întreruperea contactului cu alimentul;
- dificultatea diagnosticării corecte prin efectuarea testului de provocare cu aliment dublu orb controlat cu placebo (TPADO CP) – greu realizabil;
- raportarea ca alergie alimentară a unor reacții adverse la aliment fără confirmarea acestora prin TPADOCP;
- lipsa unui standard de diagnostic universal acceptat;
- variabilitatea în timp a fenomenelor (dispariția fenomenelor după întreruperea îndelungată a contactului);
- asocierea variabilă a unor factori agravanți, inductori ai simptomatologiei (de exemplu anafilaxia indusă de efort).

Mulți bolnavi (20% din populația generală) au convingerea fermă că sunt alergici la un aliment, dar numai la puțini (1-2%) dintre aceștia s-a confirmat existența alergiei alimentare prin

TPADOCP (2,3). Totuși, din punct de vedere epidemiologic, existența alergiei alimentare este semnificativă statistic, deoarece o treime din familiile americane își modifică obiceiurile alimentare din cauza alergiei alimentare prezente la unul dintre membri (4).

Alergia alimentară este mai frecventă la vârstă mică. Prevalența estimată a alergiei alimentare la copii este cuprinsă între 6-8% (5). Cei mai afectați sunt copiii între 3 luni și 2 ani. Nu există o predominanță legată de sex.

O dată cu înaintarea în vârstă, alergia alimentară scade în prevalență. Mulți dintre pacienți devin toleranți la alimentul sensibilizant după o perioadă de 2-3 ani în care a fost evitat contactul cu alergenul. Această regulă este de cele mai multe ori valabilă pentru alergia la lapte de vacă. Pentru alți alergeni alimentari însă, de exemplu alergia la arahide, persistența acesteia se poate întinde practic pe întreaga viață.

Alergia alimentară este mai întâlnită la persoanele atopice. O treime din copiii cu dermatită atopică ușoară și moderată prezintă simptome cutanate provocate la TPADOPC (6).

Diferite studii arată o creștere a sensibilizării la alimente în ultimele două decenii. Evaluarea copiilor cu dermatită atopică arată o creștere a sensibilizării față de arahide de la 16% (anamneză înalt sugestivă, TPADOCP pozitiv) în perioada 1981-1985, la 31% în 1991-1995 (7). Această creștere de 100% a sensibilizării față de alimente este paralelă cu evoluția generală de creștere a prevalenței afecțiunilor alergice.

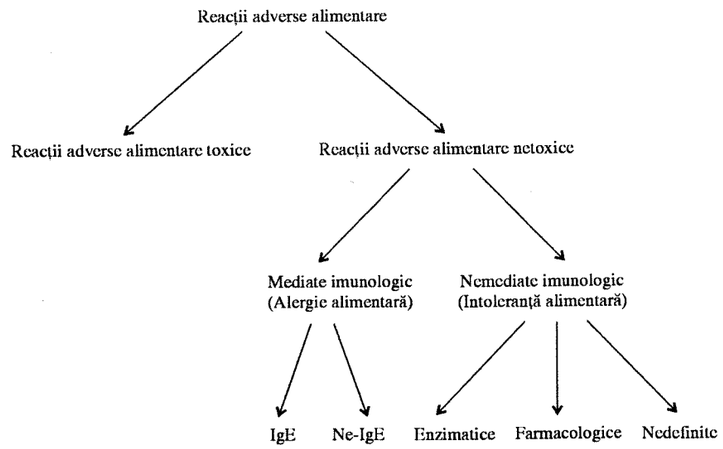


Fig. 1. Clasificarea reacțiilor adverse la alimente (după Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică, Subcomitetul Reacții Adverse la Alimente, 1994).

Tabelul I

Reacții adverse toxice la toxine apărute în mod natural în alimente

(după C. Ortolani, 1995)

Toxina	**Aliment**	**Simptome**
Cianide	Fructe din familia *Prunoideae*	Neuropatie, confuzie mentală
Glucosinolite	Varză	Gușă
Atropină	*Datura stramonium*	Halucinații
Amine vasopresoare	Banane	Cefalee, hipertensiune
Solanine	Cartofi (cruzi), cireșe din Ierusalim, roșii necoapte	Cefalee, depresia SNC, acuze gastrointestinale
Alfatoxine	Contaminarea porumbului, nucilor, cărnii, laptelui hipoalergenic	Sindrom Reye, acuze gastrointestinale, hepatice
Toxina Colza	Ulei din Colza	Acuze gastrointestinale, ale SNC, ale musculaturii
Histidina și toxinele scombroide	Peștele stricat	Intoxicarea scombroidă
Toxinele paralitice din moluște	Moluște	Paralizia SNC, acuze cardiovasculare, gastrointestinale, respiratorii

De asemenea, se remarcă o tendință de creștere a severității manifestărilor alergice alimentare. În SUA, numărul cazurilor de șoc anafilactic induse de aliment a crescut: incidența prin extrapolare este de 0,0004%. Anual, mor în SUA aproximativ 125 de persoane prin șoc anafilactic la alimente (8).

În România datele referitoare la prevalența alergiei alimentare sunt insuficiente.

Clasificare

Reacțiile adverse la alimente se clasifică în reacții toxice și netoxice. Clasificarea acceptată de EAACI (fig.1) admite reacția alergică la alimente ca făcând parte dintre reacțiile adverse netoxice mediate imunologic (1). Pentru simplificare, reacțiile adverse alimentare se clasifică în:

Toxice: reacțiile toxice apar la orice persoană care a ingerat o cantitate suficientă de substanță ce poate produce reacții nedorite, de exemplu histamina din pește în cadrul sindromului scombroid.

Netoxice: reacțiile netoxice depind de susceptibilitatea individuală și pot fi consecința unui mecanism *imunologic (alergie sau hipersensibilitate)* sau neimunologic *(intoleranță).*

Reacțiile toxice la alimente apar la persoane ce nu prezintă nici o susceptibilitate la substanțe conținute în mod natural sau care contaminează alimentele, de exemplu intoxicația la consumul de ciuperci necomestibile. Alte reacții toxice sunt prezentate în tabelul I.

În general numărul acestor reacții este mic datorită criteriilor și legislației alimentare severe. Totuși ele pot apărea accidental. Reacțiile toxice sunt induse de:

1. toxine conținute în mod natural în alimente;
2. toxine introduse prin procesul de prelucrare;
3. toxine introduse prin contaminare;
4. toxine din clasa aditivilor alimentari.

Reacțiile alimentare netoxice sunt condiționate de susceptibilitatea individuală. Ele se clasifică în două mari grupe de reacții în funcție de mecanismul de producere: imunologic și neimunologic.

Reacțiile mediate imunologic sunt reprezentate de *alergia alimentară* (mediată IgE sau nu). Reacțiile mediate IgE apar mai ales la persoanele atopice. IgE specifice față de alergenii din aliment pot fi puse în evidență la bolnavi *in vivo* (teste cutanate) sau *in vitro*. Reacțiile imune nemediate prin IgE sunt reprezentate prin afecțiunile produse de consumul alimentelor printr-un mecanism, încă insuficient elucidat, dar la care se poate pune în evidență, prin teste *in vivo* sau *in vitro,* participarea sistemului imun: prezența altor clase de imunoglobuline specifice antialiment, complexe imune, sensibilizarea limfocitelor.

Când nu pot fi dovedite se consideră că aceste mecanisme sunt *„reacții adverse nedefinite"* (sau rău definite). În cadrul acestora sunt cuprinse și reacțiile la aditivii alimentari.

Reacțiilor alergice la aliment se pot clasifica și după mecanismul producerii în 3 tipuri (*Workshop-ul Clasificarea Bolilor Gastrointestinale la Sugari și Copii* ținut la Washington în noiembrie 1998) (9):

- prin mecanism strict IgE (hipersensibilitatea gastrointestinală imediată, sindromul alergic oral, urticarie și angioedem acut și cronic, urticarie de contact, bronhospasm indus alimentar, rinită, anafilaxia generalizată și anafilaxia alimentară indusă de efortul fizic);
- parțial mediată de IgE (esofagită eozinofilică alergică, gastrită eozinofilică alergică, gastroenterită eozinofilică alergică, dermatită atopică, astm bronșic);
- prin mecanism strict celular (enteropatia la proteine alimentare, enterocolita la proteinele alimentare, proctita la proteinele alimentare, dermatita herpetiformă, hemosideroză pulmonară produsă de alimente) (tabelul II).

Factori de risc

Cunoașterea factorilor de risc pentru apariția alergiei alimentare este deosebit de importantă pentru aplicarea măsurilor profilactice.

Factorii de risc țin atât de individ, cît și de mediu:

Predispoziția ereditară

Prezența alergiei alimentare este mai frecventă la persoanele cu încărcare ereditară pentru afecțiuni atopice. Aproximativ jumătate, până la trei sferturi din bolnavii cu alergie alimentară au rude de grad apropiat cu afecțiuni de tip alergic. Predispoziția ereditară este condiționată de activitatea mai multor gene: cromozomul 5 pentru citokine, cromozomul 6 pentru sistemul MHC, cromozomul 7 pentru receptorul al celulei T, cromozomul 11 pentru receptorii de mare afinitate ai IgE (10). Mecanismele de reglare genetică a alergiei, inclusiv cea alimentară, nu sunt încă complet elucidate.

Prezența unei afecțiuni alergice

Bolnavii cu rinită alergică la polen (mai ales de mesteacăn) prezintă un risc crescut de apariție

a *sindromului alergic oral*. Aproximativ 35% dintre copiii cu dermatită atopică moderată și severă prezintă alergie alimentară cu agravarea simptomelor cutanate la consumul alimentelor sensibilizante (11); 6% dintre copiii astmatici prezintă *wheezing* indus alimentar (12). De asemenea, bolnavii cu alergie la latex pot prezenta simptome produse prin reacție încrucișată (de exemplu banane) (*sindromul latex-fructe*).

Consumul alimentelor cu capacitate alergizantă mare, cum ar fi peștele, arahidele, fructele de mare crește riscul apariție alergiei alimentare. Diversificarea alimentației prin fructe exotice (ananas, kiwi) a crescut frecvența alergiei alimentare.

Consumul alimentelor comercializate prin servicii de alimentație publică (restaurante, fast food) crește riscul alergiei deoarece informațiile referitoare la conținutul alimentelor sunt incomplete și inexacte. Practici relativ frecvente în unitățile de alimentație publică – reutilizarea uleiului după prăjire (de exemplu a peștelui) sau utilizarea recipientelor insuficient curățate – pot să introducă cantități mici, dar suficiente pentru provocarea reacțiilor alergice. Consumul de vinuri în restaurante a dus la creșterea crizelor de astm bronșic indus de metabisulfiți.

Mecanisme de producere

Mecanismul exact de producere al alergiei alimentare nu este pe deplin elucidat. Hipersensibilitatea imediată este mediată prin tipul I de hipersensibilitate (clasificarea Gell și Coombs) cu participarea IgE specifice și a mastocitelor. În unele forme participă doar limfocitele (prezența IgE specifice nu a putut fi evidențiată).

La nivelul intestinului subțire are loc digestia și absorbția alimentelor. Tot la acest nivel este localizată cea mai mare parte a sistemului imunitar atașat tractului digestiv. Rolul acestui sistem este deosebit de important în asigurarea protecției organismului față de agresiunile externe: mucoasa intestinală are o suprafață uriașă de contact cu antigenii. Sistemul imunitar este reprezentat la nivelul intestinului subțire de limfocite libere și foliculii limfatici și a fost denumit țesutul limfatic atașat tractului gastrointestinal (GALT = *gut associated limphoid tissue*). Limfocitele libere prezente în *lamina propria* sunt fenotipic T CD^{4+} și sunt cunoscute sub numele de limfocite intraepiteliale. La nivelul mucoasei există și plasmocite care sintetizează practic toate tipurile de Ig, dar sinteza predominantă este de IgAs ce se elimină în lumenul intestinal. IgAs are rol protector față de agresiunile intestinale, inclusiv față de alergeni. Foliculii limfatici sunt aglomerări de celule imunocompetente situate în mucoasă și submucoasă. Foliculii limfatici sunt alcătuiți preponderent din limfocite B, iar la periferie și în spațiile interfoliculare se găsesc preponderent limfocite T (13). Marea majoritate a limfocitelor T sunt fenotipic $\alpha\beta$, un număr redus fiind $\gamma\delta$. În unele zone, foliculii limfatici sunt grupați și alcătuiesc *plăcile Peyer*. Numărul plăcilor Peyer este mai mare în copilărie (150-200) și scade o dată cu vârsta. Ele conțin mai ales limfocite B, cu precădere în zona centrală, iar spre periferie limfocite T (în zona domului). La suprafața plăcilor

Tabelul II

Clasificarea afecțiunilor alergice produse de alimente după mecanismul de producere

(după Sampson HA, 1999)

Organul–sistemul afectat	Mecanism pur IgE mediat	Mecanism mixt: mediere IgE și ne-IgE	Mecanism ne-IgE
Gastrointestinal	– hipersensibilitatea gastrointestinală imediată – sindromul alergic oral	– esofagita alergică eozinofilică – gastrita alergică eozinofilică – gastroenterita alergică eozinofilică	– enterocolita la proteinele alimentare – proctita la proteinele alimentare – enteropatia la proteinele alimentare (de ex. celiachia)
Cutanată	– urticaria și angioedemul acut – urticaria de contact acută – urticaria cronică și angioedemul	dermatita atopică	dermatita herpetiformă
Respiratorie	– rinita alergică – bronhospasmul alergic – anafilaxia generală – anafilaxia alimentară indusă de efortul fizic	astmul bronșic	hemosideroza pulmonară indusă de alimente

Peyer se găsesc celulele epiteliale, specializate în captarea antigenilor numite *celule M*. Ele funcționează ca celule prezentatoare a antigenului (APC). Celulele M au rol de prezentare a antigenelor către țesutul limfatic. În ultimii ani s-a demonstrat rolul celulelor M în inducerea alergizării față de alimente.

Ultima parte a tractului digestiv este reprezentată de intestinul gros (colon, sigmă, rect, ampula rectală și anus). La acest nivel se finalizează absorbția pentru lichide și se formează bolul fecal. Leziuni cu mecanism alergic au fost descrise și la acest nivel (colită, proctită eozinofilică) (14).

Mecanismul general al reacțiilor alergice tip I

Alergia alimentară este produsă prin sensibilizarea organismului față de alergeni alimentari. Alergenii traversează bariera intestinală și sunt preluați de celulele prezentatoare a alergenului (APC). Acestea îl prezintă limfocitelor T CD^{4+} în conjuncție cu moleculele sistemului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II. Limfocitele T stimulate eliberează interleukina 4 (IL4). IL4 produce trecerea limfocitelor B spre sinteza IgE specifice. IgE specifice se fixează pe suprafața mastocitelor și a bazofilelor prin receptorii specifici cu mare afinitate pentru IgE (FcRI).

Fixarea IgE se face și pe suprafața altor celule implicate în reglarea și medierea fenomenelor alergice. Pe aceste celule, IgE se fixează prin receptorii de mică afinitate: FcεRII, care sunt prezenți la suprafața limfocitelor B, a eozinofilelor.

Un nou contact cu alergenul inductor al sensibilizării este urmată la scurt timp de fixarea în rețea a alergenului la nivelul IgE. Acesta este semnalul declanșator al activării celulare ce duce la eliberarea de mediatori preformați (histamina, triptaza, chimotriptaza etc.) și a celor nou formați prin metabolizarea lipidelor membranare, respectiv a acidului arahidonic (leucotriene, prostaglandine, tromboxani). Atât mastocitele, cât și limfocitele eliberează citokine: interleukina 5 (IL-5), interleukina 3 (IL-3), factori chemotactici precum RANTES, interleukina 8 (IL-8) sau factori de creștere. Aceste citokine pleotrope au rol de maturare, activare, atragere la locul conflictului, de prelungire a supraviețuirii celulelor imunocompetente implicate în fenomenele de inflamație din cursul alergiei. Mediatorii eliberați prin preformație sau *de novo* au efecte asupra musculaturii netede (factori contractili), asupra vaselor sangvine (vasodilatație), de creștere a permeabilității vasculare etc.

Tractul intestinal reprezintă o „interfață" a organismului cu mediul extern. Suprafața tractului intestinal este uriașă. Ea constituie un mecanism important de apărare și de prelucrare a alimentelor. Rolurile esențiale ale *barierei intestinale* sunt:

- prelucrarea alimentului într-o formă absorbabilă, care ulterior este utilizată pentru producerea de energie și substrat necesar creșterii și funcțiilor celulare;
- protecție față de factori agresori (toxice, microorganisme) asigurată prin mecanisme neimunologice și imunologice; factorii care au rol protector sunt numeroși și reprezentați prin cei fiziologici și cei imunologici (tabelul III).

Pentru asigurarea acestor funcții tractul intestinal trebuie să fie intact, din punct de vedere structural, și este echipat cu sisteme enzimatice, receptori și pompe de transport, celule imunocompetente, imunoglobuline. Imediat după naștere, această barieră protectivă este încă imatură, permițând agresarea ei de către diverși factori. Nivelul secreției acide gastrice este redus în prima lună de viață. Activitatea proteolitică intestinală devine matură doar după doi ani de viață.

Tabelul III

Factorii de apărare ai tractului digestiv

(după Sampson HA, 1997)

Factori fiziologici	**Factori imunologici**
Care distrug antigenele ce au pătruns	**Care blochează penetrarea antigenilor**
Acidul gastric și pepsina	IgAs specifice din lumen
Enzimele pancreatice	**Care elimină antigenele pătrunse**
Enzimele intestinale	IgA și IgG serice specifice
Activitatea lizozimului de la nivelul celulelor intestinale	Macrofagele intestinale
Peristaltismul intestinal	Sistemul reticuloendotelial
Care blochează penetrarea antigenilor	
Bariera formată de mucus (glicocalixul)	
Compoziția microvililor intestinali	
Peristaltismul intestinal	

Cantitatea de imunoglobuline (IgA, IgM) este redusă la nivelul tractului digestiv în primele luni de viață. Microvilii intestinali sunt și ei imaturi. Toți acești factori contribuie la fragilitatea barierei intestinale la o vârstă mică și la apariția mai frecventă a alergiei alimentare (15). Introducerea precoce (sub 4 luni) a antigenilor alimentari în număr mare (peste 4 alimente solide) crește de 3 ori riscul eczemei recurente condiționate alimentar (16).

Dintre alergenii alimentari consumați, 2% sunt absorbiți nemodificați („intacți imunologici"). La un tract digestiv matur și integru, absorbția antigenilor alimentari este influențată de prezența altor alimente și de aciditatea gastrică. Aciditatea gastrică crescută și prezența altor alimente reduce absorbția alergenilor, în timp ce scăderea acidității gastrice (de exemplu medicația antireceptori H2) sau ingestia de alcool cresc absorbția alergenilor (9).

Celulele imunocompetente au un circuit (recirculare) activ de la nivelul tractului digestiv către alte sisteme mucoase ale organismului. Nu se cunoaște cu exactitate această recirculare, dar se crede că celulele din GALT părăsesc plăcile Peyer prin limfaticele eferente și sunt drenate spre ganglionii mezenterici. Prin canalul limfatic se varsă în vena subclavie. De aici se pot întoarce la nivelul mucoasei intestinale sau se pot îndrepta spre alte organe (piele, tract respirator). În procesul recirculării și „găzduirii" *(homing)* limfocitelor sunt implicate moleculele de *homing* și adrezinele.

Răspunsul normal la aliment este reprezentat de producția imunoglobulinelor specifice antialiment din clasa IgG și a unui răspuns din partea limfocitelor T. Acest tip de răspuns este amplificat la bolnavii cu afecțiuni alergice. Studii de laborator arată proliferarea limfocitelor T și producerea de IL-2 după stimulare cu alimente, iar în plasmă circulă anticorpi specifici față de alimente. Rolul lor cauzator sau de epifenomen necesită a fi elucidat. Deficitul în realizarea toleranței orale la alimente duce la apariția patologiei intestinale, inclusiv a celei alergice.

Sunt studii care demonstrează apariția „sensibilizării" încă din viața intrauterină. Expunerea fătului la alergenii alimentari (β-lactoglobulina și ovalbumină) în jurul vârstei de 22 de săptămâni duce la apariția unui răspuns limfoproliferativ la naștere. Aceste rezultate obligă la instituirea profilaxiei alergiei alimentare încă din viața intrauterină (17).

Capacitatea alergizantă este variabilă în funcție de alergen, de doza sa și de factorii ce facilitează sensibilizarea. Alergenii extrem de sensibilizanți sunt cei din pește (pot produce simptome chiar prin inhalarea vaporilor).

Mecanismul de producere a reacției adverse la aditivi nu este pe deplin elucidat. Există argumente pentru reacții alergice mediate de IgE specifice și pentru unele cazuri de mediere prin IgE (18). Cele mai multe reacții par a fi mediate prin deficite enzimatice (sulfiții și coloranții azo) sau prin eliberare de mediatori (acidul acetil salicilic, sulfiții).

Alergenii alimentari

Alergia alimentară este uneori dificil de interpretat din cauza variabilității uriașe și a cunoașterii insuficiente a alergenilor alimentari. Aceștia sunt practic infiniți, teoretic orice aliment poate fi sensibilizant. Totuși anumite alimente sunt mai des implicate în producerea simptomatologiei clinice: responsabile de 90% dintre manifestările alergice sunt practic 8-9 alimente: arahidele și nucile, fructele de mare, laptele de vacă, oul, peștele, soia, grâul, semințele. Până în prezent sunt recunoscuți 26 de alergeni majori în 17 alimente. Obiceiurile alimentare (ale zonei geografice, cele familiale) pot influența alergizarea: alergia la arahide este relativ frecventă în Statele Unite ale Americii, dar pătrunde și în țările Europei Occidentale prin creșterea consumului de unt de arahide. În Norvegia este mai frecventă alergia la cod, iar în Japonia la soia și orez.

În ciuda studierii intense prin tehnici avansate, există și în cadrul alimentelor adesea alergizante, multe necunoscute legate de identificarea și caracterizarea alergenilor alimentari.

Într-un aliment pot exista unul sau mai mulți alergeni (de exemplu laptele de vacă, oul). Se numește alergen major acela care este responsabil de sensibilizarea celor mai mulți indivizi. Într-un aliment pot fi până la 3-6 astfel de alergeni: arahidele conțin cel puțin doi majori: Ara h1 și Ara h2. De asemenea, într-un aliment pot exista unul sau mai mulți alergeni minori (10-15). De cele mai multe ori un aliment conține mai mulți epitopi alergenici, dar numai un număr redus din ei are risc alergizant clinic (19).

Nomenclatura alergenilor alimentari este similară celei generale: din denumirea latină se utilizează primele trei litere, urmate de prima literă a termenului actual la care se alătură o cifră arabă pentru a-l identifica după descrierea cronologică a alergenului (de exemplu Mal d 1, Mal d 2).

S-a crezut inițial că alergenul este reprezentat de proteina/proteinele prezente în cantitatea cea mai mare (de exemplu cazeina din laptele de vacă, proteinele depozit din legume). Nu există însă o legătură proporțională între cantitate și alergizare: alergenul Gad c 1 din cod este alergenul major, dar nu se găsește în cantitatea cea mai mare.

Mulți dintre alergenii vegetali fac parte din grupa mare a proteinelor de depozit: arahide (Ara h 1 și Ara h 2).

Unii alergenii alimentari aparținând regnului animal fac parte din proteinele necesare mobilizării: parvalbumina (alergenul M) din pește. Alergenul din creveți este similar tropomiozinei cu rol în motricitate.

În regnul vegetal sunt mulți alergeni cu structuri chimice apropiate între reprezentanții aceluiași ordin (soia cu arahidele) sau cu polenurile de arbori (polenul de mesteacăn: Bet v 1 cu mărul: Mal d 1 sau cu țelina: Api g 2). Existența epitopilor comuni sau apropiați chimic explică reacțiile clinice încrucișate la mai mulți alergeni/alimente. Prin reacție încrucișată se explică și apariția sindromului alergic oral la bolnavii cu rinită sezonieră. Totuși existența unei reacții încrucișate sau existența IgE specific (demonstrate *in vivo* sau *in vitro*) nu trebuie supraevaluată, căci multe persoane purtătoare ale IgE specifice nu reacționează la contactul cu alimentul, iar TPADOCP este negativ. Supraevaluarea existenței IgE specifice poate duce la restricții severe nejustificate, de multe ori dăunătoare.

Clase de alergeni alimentari

Alergenii proveniți din animale sunt produse derivate de la animale (lapte, ou) sau sunt proteine musculare (tropomiozina, parvalbumina).

Laptele de vacă este unul dintre alergenii majori responsabili pentru alergiile alimentare, mai ales la vârsta sugarului și copilului mic, fiind practic primul aliment introdus în alimentație. Frecvent, după 2-4 ani, sensibilizarea se diminuează sau dispare. Laptele de vacă este constituit din mai puțin de 20 de proteine împărțite în două categorii: cazeine și globuline. Alergizarea se face mai des la cazeine. S-au descris reacții încrucișate între laptele de vacă și cel de capră sau oaie. De asemenea, mulți dintre copiii sensibili la laptele de vacă dezvoltă sensibilizare la laptele de soia.

Oul este unul dintre alimentele des întâlnite în sensibilizarea alergică la copii. Alergizarea la ou dispare de regulă, după vârsta de 4-5 ani. Există reacții încrucișate între ouăle diferitelor specii de păsări. Proteinele din albuș (albumina) sunt mai alergizante ca cele din gălbenuș. Alergenii din ou sunt reprezentați de *ovalabumina* (Gal d 2), *ovotransferina* sau *conalbumina* (Gal d 3), *ovomucoidul* (Gal d 1).

Fructele de mare (crustacee) conțin alergeni deosebit de puternici. În țările cu un consum curent de fructe de mare, numărul bolnavilor cu alergie este relativ mare. În schimb, sunt mult mai rar întâlnite în România. Alergia apare de regulă după vârsta de doi ani și este frecventă la adulți.

Crevețiii (speciile *Penaeus* și *Metapenaeus*) conțin alergenii Pen a 1, Pen i 1 și Met e 1 care sunt foarte apropiați structural cu tropomizina de la variate specii de animale (19).

Codul (*Gadus callarias*) conține alergenul (Gad c 1), o proteină localizată în mușchi și care face parte din clasa parvalbuminelor, proteine ce leagă calciul. Alergenul a fost numit inițial antigenul M. O porțiune a acestei proteine este similară parvalbuminei prezente și la crap. Somonul (*Salmo salar*) are ca alergen parvalbumină (Sal s 1) (19).

Carnea de porc, vacă este alergizantă, dar poate fi și contaminată cu alți alergeni precum antibiotice (penicilina), insecticide sau alte produse utilizate pentru hrană. Persoanele sensibilizate la laptele de vacă sau la ou pot reacționa și la carnea de vacă sau de pui (reacții încrucișate). Reacțiile produse de consumul unor derivate din carne (mezeluri, cârnați etc.) sunt mai des produse prin eliberarea de histamină sau se datorează reacției la aditivi (19).

Alergeni proveniți din regnul vegetal

Vegetalele sunt constituenți de bază în alimentația omului modern. Alergizarea la vegetale a crescut în special la arahide și soia. Spre deosebire de alergiile la lapte, cea la legume (arahide) persistă timp îndelungat. Fructele sunt implicate în alergia alimentară și frecvent reprezintă cauza sindromului alergic oral (20).

Alergenii din vegetale fac parte din mai multe grupe de proteine (19, 20):

- proteinele legate de patogeneză *(pathogenesis-related proteins: PR)* – s-au descris 11 clase de astfel de proteine cu funcții variate, legate de apărare antimicrobiană, antifungică etc.;
- chitinase – din avocado și banane;
- proteinele anitifungice similare thaumatinei, care au și funcție de inhibitori ai tripsinei/α-amilazei insectelor;
- proteinele antifungice similare osmotinei, din cireșe, piper, omologi din fructe și legume ai alergenului Bet v 1 din polenul de mesteacăn;
- proteine de depozit din semințe;
- inhibitorii amilazei;
- inhibitorii ai proteazelor, cum sunt majoritatea alergenilor din muștar și semințele cerealelor.

Alergenii din vegetale se pot clasifica în funcție de familia din care fac parte (tabelul IV).

Nu toți alergenii au fost identificați și caracterizați structural.

Condimente ce provin din plante (rozmarinul, boia) pot determina alergii alimentare.

Aditivii alimentari au fost blamați, de multe ori în exces, pentru acuzele reclamate la consumul unor alimente. Reacțiile adverse la aditivii alimentari sunt în realitate mult mai reduse decât s-a considerat inițial. TPADOCP arată o prevalență a reacției adverse la aditivii alimentari de numai 0,03-0,15% (2,23).

Aditivii alimentari sunt reprezentați de conservanți, coloranți, edulcoranți adăugați alimentelor pentru a prelungi perioada consumului, a modifica calitățile organoleptice ale alimentelor (tabelul V).

Dintre conservanți fac parte salicilații, metabisulfiții.

Tabelul IV

Alergenii alimentari din vegetale

Familia	Reprezentantul	Alergenul
A. *Dicotiledonate: Magnoliatae (Dicotyledoneae)*		
1. Magnolididae-Magnoliales-Lauraceae	avocado (*Persea americana)*	endochinază (Prs a1)
2. Magnolididae-Piperales-Piperaceae	Piperul *(Piper nigrum)*	enzimă (oxalază-oxidază)
3. Hammamelididae-Fagales-Betulaceae	Aluna (*Corylus avellana)*	proteine aparține familiei PR-10 (Cor a 1) omoloagă alergenului din polenul de mesteacăn (Bet v 1)
4. Dilleniidae-Cucurbitales-Caricaceae	Papaya (*Carica papaya)*	proteinază (papainâ)
5. Crucifere: Dileniidae – Capparaales – Brassicaceae	Muștarul galben (*Sinapis alba)*	proteină de depozit a semințelor (Sin a 1), ce aparține familiei albuminei
	Muștarul oriental (*Brassica juncea)*	proteină de depozit a semințelor (Bra j 1)
6. Rozacee: Rosidae-Rosales-Rosaceae	Mărul (*Malus domestica)*	proteina din familia PR-5: Mal d 2 (tremolabilă)
	Cireșele (*Prunus avium)* piersică, caisă, prună etc.	proteina din familia PR-5 (Pru a 1) și a familiei thaumatinei (Pru a 2) Pru p 1 etc.
7. Leguminoase: Rosidae-Fabales-Fabacae	Arahidele (*Arachis hypogaea)*	proteine de depozit din semințe (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3)
	Soia (*Glycine max)*	proteinază din semințe (Gly m 1)
8. Rosidae-Araliales-Apiaceae	Țelina (*Apium graveolens)*	Api g 1
	Pătrunjel (*Petroselinum crispum*)	familia de proteine PR-10
	Morcov (*Daucus carota)*	familiei de proteine PR-5 (Dau c 1) din rădăcină
	condimente vegetale: anisonul, coriandrul, chimionul, molura	profilina
9. Solanacee: Asteridae-Tubiflorae-Solanaceae	Cartof (*Solanum tuberosum*)	alergenul este omologul proteinei Bet v 1
	Roșiile	proteină PR cu funcție antifungică
	Ardei (*Capsicum annuum*)	alergen similar celui din roșii
B. *Monocotiledonate: Liliatae (Monocotyledoneae)*		
1. Liliatae-Zingiberales-Musaceae	Banana (*Musa paradisiaca)*	proteină de 33 kDa cu structură apropiată latexului
Commelinidae-Poales-Poaceae	Orez (*Oryza saliva)*	enzimă apropiată cu inhibitorul α-amilazei din grâu (prezent în semințe)
	Grâu (*Triticum aestivum)*	inhibitori ai α-amilazei/ tripsinei (prezent în endosperma)
	Orzul *(Hordeum vulgare)*	inhibitorilor de α-amilaze/tripsine (Hor v 1) (proteină a endospermei)

Salicilații sunt responsabili de producerea acuzelor la bolnavii cu intoleranță la antiinflamatoare nesteroide (de regulă crize de astm bronșic, dar și fenomene cutanate). Mecanismul de producere este de cele mai multe ori biochimic, prin blocarea metabolizării acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei.

Metabisulfiții produc crize severe de astm bronșic al căror mecanism patogenetic nu este încă elucidat. S-au identificat și imunoglobuline specifice la unii pacienți. Metabisulfiții sunt utilizați pentru conservarea vinurilor, brânzeturilor, mezelurilor. Mecanismele incriminate în producerea manifestărilor nu sunt complet cunoscute (24).

Dintre coloranți, *tartrazina* (colorant sintetic galben) este cel mai des implicată în intoleranțele alimentare manifestate ca urticarie și astm bronșic.

Contaminanții sunt reprezentați de pesticide, insecticide, fungicide, vermicide, antibiotice. Ele se pot regăsi în cantități mici, în produsele alimentare finite, consumabile și pot determina sensibilizare la persoanele alergice. Anticoccigienele și vermicidele folosite în alimentația puilor contaminează ouăle și determină reacții alergice la indivizii sensibilizați la nucleul furfurolic (25).

Nichelul acționează ca haptenă. În ultimul timp s-a constatat rolul său în alimentație. S-a observat că vegetalele reprezintă principala sursă de nichel din dietă (cereale, fructe), produsele animale au o cantitate mai mică (dintre acestea în ou se găsește cantitatea cea mai mare, dar mai este prezent și în grăsimi, produse lactate) (26).

Alimente modificate genetic

În urmă cu zece ani s-au introdus în SUA alimente modificate genetic pentru ameliorarea productivității și a calității nutritive. Alimentele produse prin modificare genetică conțin noi epitopi cu risc alergizant (de exemplu orezul).

Tablou clinic

Simptomatologia alergiei alimentare îmbracă forme variate: manifestări orale, gastrointestinale, cutanate, cardiovasculare, sistemice. Rar, pot apărea și manifestări respiratorii la nivelul căilor respiratorii superioare și/sau inferioare (1, 5,15,21).

Manifestările orale constau în senzația de parestezie, prurit, tumefierea buzelor și limbii după consumul unor alimente crude (fructe, legume). Uneori pot apărea simptome glotice sau laringiene. Acestea sunt încadrate în sindromul alergic oral, ce apare mai frecvent la persoanele alergice la polen și mai ales de mesteacăn. Simptomele se datorează reacțiilor încrucișate dintre polenul de mesteacăn și diverși alergeni din fructe (de exemplu mărul, kiwi) sau legume (5,9).

Manifestările gastrointestinale sunt reprezentate de senzația de balonare, crampe abdominale, grețuri, vărsături, diaree. Apar relativ precoce: 30 de min-2 ore de la ingestia alimentului alergizant. Nu este exclusă nici apariția semi- și tardivă: 4-6 ore până la 2-4 zile, ceea ce face mult mai dificil diagnosticul, prin lipsa unei condiționări evidente aliment – simptome.

Tabelul V

Aditivi alimentari

Grupa de aditivi alimentari	Aditivii alimentari
Conservanți	Sulfiți Acid sorbic Acid benzoic Acid propionic
Coloranți naturali	Tumeric Annatto β-caroten Chantaxantina Colorantul din sfeclă
Coloranți sintetici	Tartrazina (E102) Quinolina galbenă Galben de apus (Sunset yellow=E110) Ponceau 4R Azorubina (E122)
Modificatori de gust	Anethole Etilvanilina Ulei de portocale Ulei de lămâie
Acizi	Acid citric

Manifestări cutanate produse de alergeni sunt: urticaria, pruritul, rash-ul cutanat, accentuarea dermatitei atopice. De asemenea, sunt descrise forme ale dermatitei de contact la vegetale, produse în timpul manipulării și decojirii vegetalelor (țelină, cartof, hrean).

Manifestări respiratorii

Au fost descrise simptome variate de la fenomene nazale de tip rinoree și strănut până la edem glotic sever, *wheezing*. Apar la alergenii puternici volatili (de exemplu alergenul de pește). Crize severe de astm bronșic, cu evoluție fatală, au fost descrise la persoanele astmatice cu intoleranță la metabisulfiți. Prevalența alergiei alimentare la bolnavii cu astm cronic este relativ mică și scade odată cu vârsta: 4-6% la copiii și 1-4% la adulți. În zonele cu alergie la polen (mesteacăn) aceste simptome pot fi mai frecvente (27). Acuzele nazale trebuie diferențiate de cele produse prin mecanism nespecific, iritativ: la condimente, la mirosuri, la fum.

Manifestările cardiovasculare sunt reprezentate de hipotensiune, palpitații, tahiaritmii. Preced de cele mai multe ori instalarea șocului anafilactic.

Manifestările sistemice sunt reprezentate de *șocul anafilactic:* senzație de slăbiciune, amețeli, cefalee, zgomote auriculare, tulburări de vedere datorate hipotensiunii arteriale ce poate evolua până la colaps vascular. Bolnavii mai pot prezenta palpitații, senzație de angor. Frecvent, dar nu obligatoriu, sunt însoțite de manifestări cutanate generalizate: urticarie, rush, prurit. Tot în cadrul unei reacții anafilactice pot fi incluse pierderea temporară a cunoștiinței sau simptome mai vagi: astenie, somnolență (posibil produse prin hipotensiune arterială). S-a constatat că la 7% dintre pacienții cu șoc anafilactic idiopatic este prezentă sensibilizarea la unul sau mai multe alimente (27).

Alte manifestări

La sugari și copii, alergia alimentară poate determina lipsa creșterii în greutate și tulburări neuropsihice. Au fost consemnate o serie de simptome, a căror legătură cu alergia alimentară este dificil de documentat: starea de agitație, lipsa de concentrare, cefalee, migrena (28).

S-a mai descris, rar, conjunctivita alergică la aliment. La un lot de 363 de bolnavi cu *ochi roșii* s-a constatat prezența sensibilizării la alimente (RAST) în 5% dintre cazuri. Relația certă dintre alimente și simptomatologia oculară a fost greu de dovedit (29).

Febra indusă de consumul de cofeină (cafea, ceai, răcoritoare) a fost descrisă și confirmată prin test de provocare simplu-orb la o pacientă, cu apariție în copilărie și persistență pe tot parcursul vieții. Nu s-au pus în evidență IgE specifice (teste cutanate). S-a presupus un mecanism imun (tip III sau tip IV de hipersensibilitate) sau un deficit enzimatic (30).

Examenul obiectiv este, de multe ori, sărac în date. Dacă bolnavul este surprins în plin puseu se poate constata: edemul buzelor, fenomene de obstrucție respiratorie (glotică sau a căilor respiratorii inferioare: hiperinflație toracică, raluri sibilante, *wheezing),* urticarie generalizată, hipotensiune arterială, tahiaritmie. În afara crizei, examenul obiectiv poate fi normal sau relevă semnele terenului atopic prezent la bolnav: tegumente uscate, erupție eczematiformă (5,9,21).

Forme particulare

Sindromul alergic oral este mai frecvent în ultimele decenii, dar date referitoare la prevalența sa nu se cunosc, fiind o manifestare relativ recent descrisă. În țările scandinave este o problemă importantă de sănătate. Creșterea frecvenței sale este explicată prin mărirea numărului persoanelor alergice, mai ales la polen, din cauza diversificării alimentației și introducerii mai multor fructe și legume proaspete (inclusiv exotice). Creșterea poate fi și aparentă prin informarea pacienților și a personalului medical privind existența sindromului alergic oral.

Inițial s-a descris la persoanele sensibile la polenul de arbori (mesteacăn), dar studii ulterioare l-au semnalat și la persoanele alergice la alte tipuri de polen (ambrozie, graminee).

Apare la consumul de alimente crude, în special fructe și legume. Persoanele alergice la polen, cu precădere de mesteacăn sau de ambrozie, prezintă în proporție mai mare acest simptom. Apariția sindromului alergic oral se explică prin existența unor epitopi cu structură mult apropiată între polen și alergenii fructelor/legumelor. Epitopii apropiați structural se leagă de IgE specifice și amorsează creșterea permeabilității vasculare prin eliberarea unor mediatori din mastocitele sensibilizate. Simptomele apar la interval scurt după consumul fructelor sau legumelor proaspete și se localizează exclusiv la nivelul orofaringian. Sunt reprezentate de prurit, angioedem al buzelor, limbii, vălului palatin, faringelui. Se pot extinde și la nivelul urechilor. Uneori poate apărea senzația de constricție la nivelul gâtului. Simptomele au o durată de cele mai multe ori scurtă. Bolnavii alergici la polen de mesteacăn prezintă simptome la consumul de mere (53%), piersici (40%), caise, pere, cireșe, pepene, portocale, banane, alune (37%), migdale, morcovi, cartofi, țelină, roșii și kiwi (30). Bolnavii alergici la polen de ambrozie (mult mai rar întâlnit la noi în țară) prezintă sindromul alergic oral la consumul de pepene (galben, roșu) și la banane. Simptomele sunt mai intense după sezonul de polenizare a ambroziei (vara târziu). Sindrom alergic oral s-a descris și la fructe din familia prunoide: piersici, cireșe, caise, prune sau la nucile braziliene. Bolnavii pot consuma aceste alimente sub formă gătită, fără a prezenta simptome (5,9,21). Epitopii alergenilor se modifică prin prelucrarea termică și astfel dispare situsul de cuplare cu receptorul pentru IgE. Sindromul nu se agravează, dar pacienții trebuie instruiți pentru a preveni apariția lui prin consumul fructelor și legumelor cu risc.

Șocul anafilactic provocat de alimente

Este forma cea mai severă de alergie alimentară, adeseori evoluează spre exitus. Apare mai ales după anumite alimente cum sunt fructele de mare, arahidele. Cel mai des, cazurile apar în localurile de alimentație publică. S-au descris reacții anafilactice la laptele de vacă, ou, arahide, pește, fructe de mare (crustacee, languste), banane, variate tipuri de nuci, semințe de floarea soarelui etc. Persoanele alergice sunt cele mai expuse. Multe dintre acestea au mai prezentat acuze legate de consumul unui aliment. Primele acuze apar de regulă la interval scurt de la consumul alimentului sensibilizant. Se manifestă prin stare de rău, lipotimie, palpitații, sufocare (edem glotic sau bronhoobstrucție), eritem sau urticarie (nu sunt obligatorii), greață, vărsături, crampe abdominale, crampe uterine.

Remisiunea este fie spontană, fie după medicație. Unele forme evoluează însă spre exitus.

Anafilaxia alimentară indusă de efort fizic

Este o formă de alergie alimentară particulară. Declanșarea manifestărilor anafilactice apare doar în contextul consumării unui aliment cu 2-4 ore înaintea efortului fizic. Efortul fizic neasociat consumului alimentului respectiv sau doar consumul acestuia nu produc nici un simptom. Alimentele la care s-a descris anafilaxia alimentară indusă de efort fizic sunt: fructele de mare, țelina, peștele, fructele (mărul), laptele etc. Incidența sindromului este în creștere. La sexul feminin este de două ori mai mare. Apare la persoane tinere: adolescenți, adulți tineri (decada a 2-a și a 3-a de viață). Mecanismul nu este cunoscut. Persoanele cu antecedente alergice sunt mai predispuse la această formă de manifestare anafilactică. Frecvent, la acești bolnavi se poate pune în evidență prezența de IgE specifice la aliment, și totuși, în lipsa efortului fizic, alimentele nu produc simptome, care variază de la urticarie (sau exacerbarea unei urticarii) până la șocul anafilactic (5,9).

Forme particulare de intoleranță alimentară

Sindromul scombroid este o formă de intoxicare prin consumul de pește, mai ales al peștilor din familia *Scombridae* și *Scomberesocidae* (pești oceanici: ton, macrou, etc.). Mecanismul de producere este toxic, fiind datorat toxinelor (scombroide, histidină). Condițiile improprii în care se depozitează permit contaminarea bacteriană a peștelui. Bacteriile transformă histidina în histamină. Simptomele apar rapid (minute) după ingerarea peștelui și sunt similare șocului anafilactic: eritem (mai ales la nivelul extremității superioare), palpitații, cefalee, greață, vărsături. Simptomele sunt autolimitate în timp și răspund la medicamente antihistaminice H_1. Este necesară dozarea histaminei din pește. Pentru diagnosticul diferențial pledează și suferința tuturor persoanelor ce au consumat peștele (1).

Sindromul restaurantului chinezesc este o formă de intoleranță alimentară ce apare din cauza monoglutamatului sodic utilizat în bucătăria chineză pentru accentuarea gustului. Mecanismul constă în vasodilatație, care generează cefalee, vertij, eritem, stare de rău. Nu s-au pus în evidență IgE specifice sau alți factori imuni (1).

Sindromul de agitație este descris la copii. Aceștia nu pot să se concentreze și au performanțe școlare scăzute (1).

Migrena și cefaleea condiționate alimentar nu au fost demonstrate ca afecțiuni induse de alimente (28).

Explorări diagnostice

Diagnosticul unei alergii alimentare trebuie să parcurgă mai multe etape:

- definirea terenului atopic al pacientului;
- elucidarea rolului alergiei în simptomatologia pacientului;
- identificarea alergenilor responsabili.

La recunoașterea terenului atopic contribuie anamneza (antecedente personale și patologice de boli alergice clasice: astm, rinită, dermatită atopică) și, de asemenea, punerea în evidență a prezenței IgE specifice (prin testare cutanată sau dozare în plasmă) față de alergenii inhalatori clasici (praf de casă, polen, peri de animale, mucegaiuri).

Demonstrarea rolului alergiei alimentare se realizează prin investigații specifice ce demonstrează existența IgE specifice față de aliment sau prin teste de provocare cu aliment.

În cazul pozitivității IgE față de un aliment se indică o perioadă de excludere de minimum

3 săptămâni a alimentului incriminat (test de excludere). În urma excluderii, dacă simptomatologia se ameliorează, se practică testul simplu orb cu aliment. Dacă testul simplu orb este pozitiv se efectuează TPADOCP. Rolul patogen al unui alergen, respectiv al IgE specifice, este evidențiat prin TPADOCP.

Testarea cutanată se poate practica în varianta *prick* (înțepătură) sau intradermică (idr). Testul cel mai utilizat este cel *prick,* care se poate face cu soluții alergenice comerciale sau cu alimentul proaspăt. În cazul utilizării alimentului ca atare se folosește *tehnica prick-prick*: înțeparea de mai multe ori a alimentului cu lanțeta cu care ulterior se înțeapă superficial tegumentul pacientului. Testul se face cu martor negativ (dizolvant) și pozitiv (histamina) (32). Valoarea testelor cutanate în diagnosticul unei alergii alimentare este redusă prin frecvența mare a rezultatelor fals-pozitive (33). Într-un studiu condus de Jones SM (34) se constată prezența testelor cutanate pozitive pentru grâu la 126 de pacienți testați, dar numai la 26 dintre aceștia TPADOCP a fost pozitiv (69% rezultate fals-pozitive pentru testarea cutanată). Acuratețea scăzută a testării cutanate este explicabilă prin prezența reacției încrucișate față de numeroși alergeni.

Dozarea IgE specifice prin metoda RAST sau mai nou CAP-, UniCAP-sistem arată valori crescute la bolnavii sensibilizați. Concordanța cu testul *prick* este bună. Existența IgE specifice pentru aliment nu corespunde totdeauna prezenței simptomatologiei clinice.

Teste de provocare cu aliment

Istoria acestor teste începe la mijlocul secolului nostru, când s-au practicat primele teste de provocare cu alimente. Inițial, acestea s-au efectuat deschis. Testul de provocare deschis, chiar dacă este pozitiv, trebuie confirmat prin TPADO CP. Un test deschis negativ poate face diferența între o reacție alergică și altă patologie, făcând inutil TPADOCP. Ulterior, datorită subiectivității pacienților, s-a introdus testul de provocare simplu orb, în care doar medicul cunoaște alimentul testat, bolnavul neștiind ce se testează. Și acest tip de test este supus interpretării subiective, motiv pentru care s-a introdus în diagnosticul alergiei alimentare TPADOCP (35).

Test de provocare cu aliment deschis

Constă în administrarea alimentului ca atare și urmărirea simptomelor. Este influențat de subiectivitatea pacientului, motiv pentru care s-a renunțat la utilizarea sa în diagnostic. Poate fi util atunci când simptomatologia este tipică, este documentată prezența IgE specifice (teste cutanate, RAST) și nu sunt condiții pentru desfășurarea TPADOCP. Se practică doar după o perioadă de eliminare de cel puțin două săptămâni a alimentului suspectat, perioadă în care se constată ameliorarea simptomelor.

Testul de provocare cu aliment simplu orb (TPASO) este superior testului precedent. Bolnavul nu cunoaște substanța de testat (aliment sau placebo). Prin acest test se elimină subiectivitatea pacientului. Este prima etapă în diagnosticul alergiei alimentare. Se practică în spital, având în vedere riscul unor reacții severe posibile.

Testul de provocare cu aliment dublu-orb, controlat cu placebo (TPADOCP) (în terminologia engleză: *double-blind placebo-controlled food challenge* = DBPCFC), este un test de provocare efectuat prin administrarea orală a alimentului incriminat și supravegherea simptomelor raportate de pacient după fiecare testare (aliment, placebo). TPADOCP a fost introdus ca „standard de aur" pentru diagnosticul alergiei alimentare în deceniul al 8-lea. Necesitatea testului dublu orb controlat placebo s-a impus datorită lipsei de substrat organic pentru unele acuze raportate de pacienți. TPADOCP este testul final, de confirmare al oricărei alergii alimentare. Se practică după o perioadă de aproximativ 2 săptămâni de excludere totală a alimentelor ce vor fi testate. Selectarea pacienților pentru test are în vedere riscurile testului: copiii cu dermatită atopică, cu fenomene de astm bronșic sau pacienții care au prezentat anterior reacții anafilactice severe au un risc mare de a dezvolta o reacție anafilactică severă la TPADOCP comparativ cu pacienții adulți fără simptome respiratorii. Din cauza riscului dezvoltării unei reacții sistemice severe în timpul testării este necesară stricta supraveghere medicală, de regulă prin internare într-un serviciu medical de profil (alergologie sau gastroenterologie, terapie intensivă). În cazul anamnezei pozitive pentru reacții anafilactice, la aliment puternic alergizant, cu documentarea IgE specifice se poate renunța la TPADOCP, având în vedere riscurile testării. Uneori, când fenomenele nu sunt severe, se poate practica și în cadrul unei internări de zi, pacientul mergând la domiciliu după efectuarea testului și revine în zilele următoare pentru continuarea testării.

Acest test nu este absolul standardizat și există mai multe protocoale pentru aplicarea sa (35).

Alimentele pot fi utilizate ca atare sau prelucrate sub formă uscată (prin congelare și desicare). Primele produc reacții mai ales la nivelul oro-faringian. Partea cea mai dificilă a testului este mascarea gustului/mirosului/ texturii alimentului. Există variate rețete pentru mascare, cu formule diferite, adaptate fiecărui aliment (36).

Importante sunt doza de începere a testului, creșterea dozei și intervalul de timp la care se crește doza, durata de urmărire. Corect este să se alterneze testele cu alimente, cu testele placebo. În funcție de acuzele bolnavului se face un număr variabil de teste. Pentru mai multe alimente este necesar un timp lung pentru testare.

În vederea creșterii specificității testului s-a introdus și *dozarea plasmatică a histaminei și triptazei* (componenți ai mastocitului) în cursul testului de provocare alimentară. Dozarea histaminei și triptazei crește la 120 și respectiv 240 de min după provocare la bolnavii cu reacții alergice imediate. Creșterea izolată a histaminei, fără cea a triptazei este sugestivă pentru activarea bazofilelor.

Examenul baritat al tractului digestiv

Se administrează bariu împreună cu alimentul suspectat și se urmăresc modificările radiologice. În cazul bolnavilor alergici s-a observat evacuarea prelungită a bariului la nivel gastric (hipotonie) sau hipermotilitatea intestinală, spasme la nivelul colonului.

Endoscopia (superioară sau inferioară) cu administrare de aliment

Se urmărește modificarea aspectului mucoasei gastrice, colonice (hiperemie, edem, peteșii, mucus) la introducerea alimentului. Investigarea endoscopică permite și biopsierea mucoasei, la care se constată scăderea semnificativă a mastocitelor (prin degranulare) și creșterea conținutului în histamină (imunohistochimie și microscopie electronică). Testul este costisitor și relativ neplăcut pentru pacient, dar permite elucidarea unor cazuri dubitabile. Reacțiile mucoasei și modificările bioptice s-au corelat cu simptomele acuzate de pacienți, dar nu cu nivelul IgE sau cu testele cutanate (37).

Eozinofilia periferică poate fi crescută la persoanele alergice. Nu este un test sensibil.

Testul pentru degranularea bazofilelor se utilizează ca metodă de diagnostic *in vitro* prin care se urmărește degranularea bazofilelor la contactul cu alergenul sensibilizant. Se utilizează mai mult în cercetare.

Testul de eliberare a histaminei este o variantă mai performantă a testului anterior. Se dozează eliberarea histaminei după contactul *in vitro* între sângele pacientului și alergenii alimentari. Se poate practica și în cazul unor reacții anafilactice, în cazul consumului de antihistaminice (spre deosebire de testele cutanate). Rezultatele se suprapun ca valoare cu cele oferite de IgE specifice.

Dozarea triptazei mastocitare (marker al activării mastocitare) în plasmă are valoare similară dozării histaminei, însă creșterea triptazei are durată mai mare. Aceasta permite diagnosticul retrospectiv al anafilaxiei, mai ales în cazul decesului. Există însă cazuri de anafilaxie la care nu crește triptaza, deoarece simptomatologia este produsă de activarea bazofilelor și nu a mastocitelor (9).

Dozarea alfa-1-antitripsinei fecale se folosește rar, mai ales pentru diagnosticul diferențial dintre manifestările enterale alergice și cele inflamatorii.

Testul de limfoproliferare la aliment se folosește mai mult în cercetare. Există studii care corelează pozitiv indexul proliferativ cu evoluția nefavorabilă a simptomelor cutanate provocate de aliment (38).

Testul de bronhoconstricție cu aliment se practică la persoanele la care se suspectează inducerea/agravarea simptomatologiei bronhoobstructive prin aliment. Se face în mediu spitalicesc, bolnavii fiind urmăriți, pentru că există riscul apariției de reacții sistemice. Se practică după o dietă de eliminare de minim două săptămâni, urmărindu-se bolnavul timp de 8 ore. Se efectuează cu aliment și cu placebo. Test pozitiv este considerat la o scădere de 20% a VEMS în ziua testării, fără modificarea similară la placebo (27).

Diagnostic diferențial

Alte forme de *intoleranță la alimente* (deficite enzimatice, reacții toxice etc.).

Deficitul de C_1-INH care se manifestă cu episoade recurente de angioedem, inclusiv la nivelul tractului digestiv (crampe, vărsături etc.). Investigațiile arată deficit al C_1-INH (cantitativ sau funcțional) cu valori normale ale C_3 și scăzute ale C_2 și C_4. Deficitul poate fi ereditar (mai mulți membrii ai familiei au simptomatologie similară) sau secundar în cadrul unor alte afecțiuni (autoimune, virale etc.). Nivelul IgE specifice este normal, testele cutanate sunt negative, iar testul de provocare cu aliment este negativ (1,5,9).

Sindromul scombroid apare la consumul de pește cu conținut crescut de histamină. De regulă, toți cei ce consumă prezintă simptome. Dozarea histaminei în pește hotărăște diagnosticul (1,5,9).

Evoluție și prognostic

Evoluția este variabilă. Frecvent, sensibilizarea dispare cu înaintarea în vârstă (de exemplu copiii de 2-3 ani devin toleranți la laptele de vacă). Cu timpul dispare sensibilizarea la laptele

de vacă, ou, fructe, cereale. Totuși în 15% dintre cazuri se menține sensibilizarea și chiar se poate polisensibiliza. De regulă, se menține sensibilizarea la arahide, nuci, moluște. Unii pacienți prezintă fenomene severe care pot evolua spre exitus. Cazurile cu evoluție dramatică sunt datorate fie pacienților insuficient informați asupra bolii și riscurilor, fie aceștia nu respectă instrucțiunile legate de informarea asupra componenților alimentului și de purtarea permanentă a trusei de prim-ajutor.

Tratament

Tratamentul are mai multe trepte. Atitudinea logică este cea *profilactică:* renunțarea la consumarea alimentului sensiblizant. În timp (după 2-4 ani de la excluderea alimentului) este posibilă dobândirea toleranței față de alimentul sensibilizant. Această strategie este realizabilă doar pentru alimentele ce nu modifică substanțial aportul nutritiv caloric și calitativ. Ușor pot fi eliminate fructele exotice (bananele, ananasul, kiwi, avocado), mult mai dificilă este însă renunțarea la lapte, ou etc. În cazul menținerii simptomatologiei, tratamentul se impune și este preponderent medicamentos, poate fi aplicat în urgență și/sau de fond. Reactivitatea individuală este influențată de imunoterapia specifică, care induce starea de toleranță față de aliment.

Regimul alimentar

Regimul de eliminare totală a alimentului sensibilizant poate duce la remiterea completă a simptomatologiei. Este realizabilă pentru alimente care sunt consumate rar, a celor ce nu au un rol important în asigurarea aportului nutritiv. Este greu realizabilă pentru alimentele prezente în formă mascată în variate produse (de exemplu cazeina din lapte în creme). Uneori eliminarea pentru o perioadă de 2-4 ani duce la dispariția sensibilizării, încât la reintroducerea alimentului nu se mai constată simptomele (5).

Pentru alimente strict necesare (laptele de vacă la sugari) excluderea completă este dificilă. În aceste condiții, s-a recurs fie la înlocuirea cu produse apropiate ca valoare nutritivă (lapte din proteinele din soia), fie la formule hipoalergenice realizate prin hidrolizarea (totală sau parțială) a proteinelor. Pentru copiii deosebit de sensibili se preferă formulele de lapte hipoalergenice, deoarece frecvent aceștia dezvoltă sensibilizare și la proteinele din soia (5).

Regimurile de eliminare trebuie făcute pe baza TPADOCP sau a simptomatologiei induse de aliment și nu pe baza prezenței IgE specifice. Instituirea unor regimuri restrictive foarte severe duce la efecte secundare nedorite (tulburări de malnutriție, regimuri unilaterale monotone, reacții depresive).

Tratament medicamentos

Se adresează atât terenului atopic, cât și simptomatologiei bolnavului.

Șocul anafilactic indus de aliment reprezintă o urgență majoră și se tratează după schema clasică a tratamentului șocului anafilactic. Primul gest terapeutic este administrarea de adrenalină/epinefrină în injecții sc sau im. Bolnavii cu risc de alergie alimentară, cu fenomene de tip șoc anafilactic, trebuie instruiți să poarte în permanență truse de prim ajutor cu injecții preîncărcate de adrenalină (Ana-kit, Epi-pen în doze pentru copii, respectiv pentru adulți). Într-un studiu prin chestionare telefonice s-a constatat că dintre pacienții informați de existența unei afecțiuni alergice alimentare cu risc de șoc anafilactic, doar 1/3 aveau asupra lor trusa de urgență. Pacienții trebuie educați corespunzător pentru a înțelege necesitatea purtării asupra lor a trusei de urgență și a cunoaște riscurile la care se supun în cazul lipsei acesteia.

Antihistaminice H_1 se utilizează pentru combaterea simptomelor cu mecanism de producere prin eliberarea de histamină (prurit, edem, eritem). Sunt de preferat antihistaminicele nesedative, din generația a doua: loratadina (Claritin^R 10 mg/zi), ebastina (Kestine^R 10 mg/zi), terfenadina (Teldane^R 120 mg/zi) sau metabolitul ei fexofenadina (Alegra^R 120 mg/zi), astemizol (Hismanal^R 10 mg/zi). Tot pentru efectele anti-H_1 s-a utilizat ketotifenul (Zaditen^R 4 mg/zi), dar cu rezultate modeste.

Antihistaminicele H_2 nu sunt recomandate deoarece scad aciditatea gastrică și prin aceasta cresc absorbția intestinală a alergenilor alimentari.

Cromone cu administrare orală (Cromoglicat disodic: Nalcrom^R) (100-400 mg/zi) au fost testate pentru ameliorarea simptomatologiei, fiind bazate pe capacitatea cromoglicatului de a „stabiliza" mastocitele și de a crește toleranța bolnavilor la alimentele sensibilizante. Deși rezultatele la nivelul patologiei respiratorii sunt bune, pentru alergia alimentară studiile sunt discordante: marea majoritate a trialurilor nu au obținut modificarea simptomatologiei (6,7).

Imunoterapia de hiposensibilizare

Nu este o metodă curentă în tratamentul alergiei alimentare. Se face la anumite alimente al căror risc anafilactic este mare și care nu pot fi evitate: arahide (39,40).

Profilaxie

Profilaxia primară se referă la profilaxia generală a alergiei. În perioada sarcinii trebuie să se evite alimentele cu risc alergizant mare (ou, lapte de vacă, pește, arahide). Se recomandă ca mamele să alăpteze natural cât mai mult posibil (de regulă 6 luni), iar în timpul perioadei de alăptare să nu consume alimente cu risc alergizant mare.

Deși există studii contradictorii, totuși se recomandă pentru femei evitarea alimentelor ce conțin alergeni cu risc crescut de sensibilizare în perioada gestației și a alăptării cu sopul reducerii alergizării la copii. Se recomandă alimentarea naturală la sân și introducerea cât mai târziu (cel puțin după luna a 4-a) a diversificării alimentației. Alimentele cu risc alergizant se introduc cât mai târziu, spre exemplu arahidele după 2 ani de viață. Aceste recomandări au intrat în standardul de urmărire al gravidelor în Marea Britanie (7).

Profilaxia secundară se adresează bolnavilor cu alergie alimentară cunoscută. Este necesară identificarea alimentului sensibilizant după care se evită acesta atât în forma sa naturală, cât și sub „forma mascată" în alte produse alimentare (de exemplu laptele de vacă în înghețată, oul în pastele făinoase). Este importantă *etichetarea* corespunzătoare a tuturor produselor cu specificarea componentelor conținute. În țările dezvoltate economic există reguli stricte de etichetare și menționare obligatorie a alimentelor cu risc mare alergizant (conform *Codex Alimentarius*). Din 1995 se menționează obligatoriu, indiferent de cantitate: laptele de vacă, oul, crustaceele, peștele, arahidele, soia, toate formele de nuci, sulfiții, grâul, secara, malțul și cereale înrudite, semințele ca susan (41).

O dată cu dezvoltarea cunoștințelor și a tehnologiei va putea apărea o varietate mai mare de *alimente hipoalergenice.* Există modalități de *digestie enzimatică* care permit degradarea alergenilor proteici și prin această pierdere, reducerea puterii antigenice (formule hidrolizate pentru laptele de vacă). S-au obținut făină de grâu hipoalergenică – prin proteoliză enzimatică (actinaze, colagenaze, transglutaminaze) și orez hipoalergenic – prin proteoliză și utilizare de surfactant (42). O altă metodă pentru producerea de alimente hipoalergenice este încă în pionerat și utilizează ingineria genetică cu obținerea de **alimente modificate genetic** (AMG). S-a obținut orez transgenetic hipoalergenic prin utilizarea metodei antisens de sinteza ARN (reducerea cu 80% a proteinei alergenice) (42).

Bibliografie

1. Ortolani C. Atlas on Mechanism in Adverse Reactions to Food. Allergy 1995; 50: 1-80.

2. Young E, Stoneham MD, Petruckevith A et al. A population study of food intolerance. Lancet 1994; 343: 1127-1130.

3. Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 446-456.

4. Sloan A.E., Power M.E. A perspective on popular perception of adverse reactions to food. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 127-133.

5. Sampson HA. Adverse reaction to foods. In: Middleton JW, Busse WW eds. *Allergy: Principles and Practice.* 4th edition. St Louis, Mosby 1993: 1661-1686.

6. Burks W, Sampson HA. Double-blind placebo-controled trail odf oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. J Allergy Clin. Immunol 1988; 81: 417-423.

7. Sampson HA. Food Allergy. In: Kay AB ed. *Allergy and allergic diseases.* Oxford: Blackwell Science Ltd 1997: 1517-1549.

8. Burks W, Bannon GA, Sicherer S, Sampson HA. Peanut-induced anaphylactic reactions. Internat Arch Allergy Immunol 1999; 119: 165-172.

9. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 717-728.

10. Rosenwasser LJ. The genetics of atopy. Allergy 1998; 53: 8-11.

11. Eigenman PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BD, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998; 101: 8-10.

12. Novembre E., de Martino M., Vierruci A. Foods and respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 1059-1065.

13. Grigorescu-Sido F. Intestinul subțire și gros. Ontogeneză și anatomie. În Grigorescu M, Pascu O ed. *Tratat de Gastroenterologie.* București: Ed. Tehnică; 1996: 383-398.

14. Dejica D. Sistemul imunitar al mucoasei gastrointestinale. În: Grigorescu M, Pascu O ed. *Tratat de Gastroenterologie.* București: Ed. Tehnică 1996: 438-444.

15. Metcalfe D.D. Allergic Reactions to Foods. In: Franck MM eds. *Samter's Immunological Diseases.* 5th Edition.1995: 1357-1366.

16. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent eczema: a 10-year longitudinal study. Pediatrics 1990; 86: 541-546.

17. Hugh DA. The influence of the diet on the maturation of the immune system. Allergy 1998; 53: 26-28.

18. Kägi MK, Wütthrich B, Johansson SGO. Campari-Orange anaphylaxis due to carmine allergy. Lancet 1994; 344: 60-61

19. Lehrer SB, Taylor SL, Hefle SL, Bush RK. Food allergens. In: Kay AB ed. *Allergy and allergic diseases.* Oxford: Blackwell Science Ltd 1997: 961-980.

20. Sampson HA. Legumes, eggs, and milk. Allergy 1998; 53: 38-43.

21. Dumitrașcu D, Grigorescu M, Itu I. *Intoleranțe alimentare.* București: Ed. Medicală 1984; 261-323.

22. Young E, Patel S, Stoneham M et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. J R Coll Physicians Lond 1987; 19: 267-272.

23. Fuglsang G, Madsen C, Halken S et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. Allergy 1994; 49: 31-37.

24. Simon RA. Update on sulfite sensitivity. Allergy 1998; 53 (Suppl 46): 78-79.

25. Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CE. Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. J Allergy Clin immunol 1986; 77: 516-519.

26. Purello DAmbrosio F, Bagnato GF, Guarneri B et al. The role of nickel in foods exacerbating nickel contact dermatitis. Allergy 1998; 53: 143-145.

27. Bousquet J. The lung. In C. Ortolani ed. *Atlas on Mechanism in Adverse Reactions to Food.* Allergy, 1995; 50: 53-55.

28. Wantke F, Gõtz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronical headaches. Clin exp Allergy 1993; 23: 982-985.

29. Bonini S. The eye. In: C. Ortolani ed. *Atlas on Mechanism in Adverse Reactions to Food.* Allergy, 1995; 50:69-73.

30. Pearson DJ, Rix KJB, Bentlez SJ. Food allergy: How much in the mind ? Lancet 1983: 1259-1261.

31. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V et al. New allergens in fruits and vegetables. Allergy 1998; 53: 48-51.

32. Dumitrașcu Diana, Itu I, Stanciu L. Evaluarea critică a testelor cutanate în alergia alimentară. Buletin Informativ al Societății Române de Gastroenterologie 1991; 1: 54-58.

33. Dumitrașcu Diana. Alergia alimentară. In: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de Gastroenterologie.* București: Ed. Tehnică 1996; 565-573.

34. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanism immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 341-351.

35. Bindslev-Jensen C. Food challenge. Postgradute course: Diagnosis of Allergy. XVIIth Congress of EAACI, Birmingham, 1997.

36. Noé D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food chaallenge. Allergy 1998; 53 (Suppl 46): 75-76.

37. Shinoda S, Hirosatu A, Fukutomi O, Kondo N. Combination of IgE values and lymphocyte proliferative responses for consideration of the clinical course of infantile hens-egg-sensitive atopic dermatitis. Intern Arch Allergy Immunol 1997; 112: 163-168.

38. Burks A.W., Mallory S.B., Williams L. W., Shirrell M.A. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. J Pediatr 1988; 113: 447-451.

39. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. Allergy 1998; 53: 125-130.

40. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 256-262.

41. Taylor SL, Hefle SL. Food science perspective on food allergy. Allergy. 1998; 53: 5-7.

42. Ortolani C, Pastorello EA, Scibilia J. How do we develop hypoallergenic foods, and is there a need for them ? Allerg. 1997; 52: 1170-1174.

GASTROENTERITA EOZINOFILICĂ

Diana Dumitrașcu

Cadru nosologic

Termenul de *gastroenterită eozinofilică (GEE)* desemnează infiltrarea predominant cu eozinofile a tubului digestiv. Leziunile se pot întâlni la orice nivel, dar mai frecvent se localizează la nivel gastric, enteral și, în rare cazuri, la nivelul colonului. Prima descrierea datează din 1937, dar numărul de cazuri este sporadic. Afectează cu precădere persoanele adulte, în decada a treia, cu o frecvență moderată la sexul masculin.

Etiologie

Este încă necunoscută. În unele cazuri se consideră că inducerea leziunilor s-ar datora infestării cu *Anisakis simplex*. În alte cazuri se consideră că afecțiunea ar fi indusă de un alergen (alimentar, medicamentos), rareori indentificat. Ipoteza alergică se sprijină și pe prezența antecedentelor alergice, la bolnavi sau a terenului atopic, la rudele acestora. Totuși, în alte cazuri, nu s-a pus în evidență sensibilizarea bolnavilor la alergeni standard (1). Unele cazuri sunt considerate ca fiind o formă particulară a sindromului hipereozinofilic. Leziuni similare sunt întâlnite și la câini, pisici, cai (2).

Patogeneză

Leziunile par a implica mecanismul de hipersensibilitate tip I (clasificarea Gell și Coombs), dar se asociază și participarea limfocitelor T. La pacienții cu corticorezistență, s-a constatat prezența unei populații de eozinofile extrem de potente, cu supraviețuire prelungită. Interleukina 5 (IL5) – factor citotrofic al eozinofilelor – a fost crescut în ser și a blocat *in vitro* efectul inhibitor al hidrocortizonului asupra eozinofilelor (3). Eozinofilele prin mediatorii conținuți (proteine bazice citotoxice, citokine, leucotriene, prostaglandine) produc leziuni de tip inflamator.

Morfopatologie

Leziunile se pot localiza la oricare nivel al tractului digestiv, de la esofag la colon. Cele mai frecvente leziuni se localizează gastric (antru, corp) și enteral. Macroscopic (endoscopic), localizarea gastrică îmbracă frecvent aspectul unei leziuni tumorale (polipi sesili sau pediculați, tumori vegetante) (4). Rareori se prezintă ca ulcer gigant (5). Formele difuze se pot extinde și la glandele anexe.

Examinarea microscopică este cea care pune în evidență infiltrarea tisulară preponderent cu eozinofile. Clasificarea Klien (6) a gastritei eozinofilice se face în funcție de localizarea infiltrării:

- la nivelul mucoasei;
- la nivelul musculare;
- la nivelul seroasei.

Tablou clinic

Simptomatologia este în funcție de localizarea și extensia infiltrării eozinofilice.

Esofagita alergică eozinofilică apare mai ales la copii și se manifestă prin reflux gastroesofagian cronic, vărsături intermitente, disfagie. Mai sunt descrise distensia abdominală dureroasă, inapetență, iritabilitate. Simptomele sunt deosebit de supărătoare și nu răspund la terapia convențională antireflux (inhibitorii secreției gastrice, prochinetice). Un studiu pe copii sub un an, cu reflux gastroesofagian, arată că la 40% dintre aceștia refluxul a fost indus de laptele de vacă.

Gastrita alergică eozinofilică apare mai frecvent la copii și adolescenți, dar și la adulți. Se poate prezenta acut, uneori extrem de sever, alteori ca o suferință cronică. Se manifestă prin dureri, vărsături postprandiale, uneori hematemeză, chiar abdomen acut (prin ocluzie, în formele ce interesează musculatura). Se poate însoți de anorexie, sațietate precoce sau îmbracă tabloul unui sindrom hipersten (leziuni de tip ulceros) (5). Copiii nu câștigă în greutate, adulții pot slăbi. S-a descris și hematemeză, prin gastrită erozivă eozinofilică indusă de laptele de vacă (7).

Prezența infiltrației eozinofilice la nivelul antrului poate mima simptomatologia stenozei pilorice. În cazurile în care infiltrația eozinofilică interesează preponderent seroasa, poate apărea ascita. Rareori se poate prezenta ca un abdomen acut (leziuni gastrice sau mai frecvent la nivelul intestinului subțire). Se însoțește, la aproximativ jumătate dintre pacienți, de eozinofilie periferică. În unele cazuri, IL5 este crescută (se utilizează mai mult pentru cercetare).

Enterita eozinofilică se manifestă prin dureri abdominale, sindrom diareic (diaree apoasă), fenomene ocluzive, ascită, rar rectoragii.

Rareori se pot asocia manifestări extradigestive: cutanate (leziuni maculopapuloase), pericardită, fasceită. Acestea sunt sugestive pentru sindromul hipereozinofilic (8).

Examenul obiectiv este sărac în date. Uneori se poate decela sensibilitate epigastrică sau periombilicală. În formele severe se constată semnele abdomenului acut sau prezența ascitei. Rareori poate fi palpată o formațiune tumorală.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe examenul bioptic, care constată infiltrația eozinofilică.

Criteriile de definire, după Talley și colab. (1990), sunt:

- prezența de simptome gastrice;
- infiltrația eozinofilică (la unul sau mai multe niveluri ale tractului digestiv) sau modificări radiologice asociate hipereozinofiliei periferice;
- lipsa unei infecții parazitare sau a unei afecțiuni sistemice (9).

Eozinofilia periferică nu este prezentă la toți bolnavii, ci doar la 20-90% dintre bolnavi. Investigația alergologică este frecvent negativă, dar la unii pacienți se poate constata creșterea IgE totale, iar testele de excludere alimentară (lapte de vacă) duc la remisia leziunilor. La unii pacienți cu leziuni histologice, s-a constatat infestarea cu paraziți *(Anisakis somplex, Eustoma rotundum)*.

Diagnostic diferențial

Se face cu gastritele, ulcerul gastric, tumori, bride.

Evoluție

Este benignă, putând să se remită spontan (1). De cele mai multe ori evoluează cronic, cu episoade de acalmie și exacerbare. În rare cazuri evoluează defavorabil, cu complicații de tip malabsorbtiv sau ocluziv, cu sfârșit letal.

Tratamentul

Are în vedere excluderea cauzei (regim alimentar de eliminare a alimentelor sensibilizante). Majoritatea bolnavilor răspund favorabil la cure de corticoterapie orală, scurte, administrate în puseele de activitate (Prednison sau echivalente, în doză de 1 mg/kg corp).

Tratametul cronic se face în cazurile cu evoluție recurențială. Puține cazuri nu răspund la corticoterapie (3). Administrarea cromonelor (cromogligat disodic oral) nu a influențat evoluția (10).

Terapia chirurgicală se aplică doar la cazurile ce se prezintă ca urgențe (abdomen acut, stenoză pilorică). Recidivează extrem de rar.

Bibliografie

1. Cazana JL, Blanco Guerra C, Crespo JF, Conteras J, Martinez F, Alzamora F. Eosinophilic gastritis: its spontaneous resolution. Rev Esp Enferm Dig 1992; 82: 51-52.

2. Fox JG, Palley LS, Rose R. Eosinophilic gastroenteritis with Splendore-Hoeppli materila in the ferret (Mustela putorius furo). Vet Pathol 1992; 29: 21-26.

3. Quan SF, Sedgwick JB, Nelson MV, Busse WW. Corticosteroid resistance in eosinophilic gastritis – relation to in vitro eosinophil survival and interleukin 5. An Allergy 1993; 70: 256 –260.

4. Ormerci N, Bazramoglu F, Tulunay O, Yerdel MA, Onbayrak A, Uzunalimoglu O. Cancer-like eosinophilic gastritis. Endoscopy 1994; 26: 509.

5. Scolapio JS, DeVault K., Wolfe JT. Eosinophilic gastroenteritis presenting as a giant ulcer. Am J Gastroenterol 1996; 91: 804-805.

6. Dumitrașcu Diana. Gastroenterita eozinofilică. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed Tehnică 1996; 573-575.

7. el Mouzan MI, al Quorain AA, Anim JT. Cows-milk-induced erosive gastritis in an infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 10: 111-113.

8. Grigorescu M. Colita eozinofilică. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* București: Ed Tehnică 1996: 752-754.

9. Talley NJ, Shorter RG, Philips SF et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with diseases of the mucosa, and subserosal tissues. Gut 1990; 31: 54-58.

10. Martin A, Castagliuolo I, Floreani A et al. Eosinophilic gastroenteritis: Report of two atypical cases. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 81-85.

INFECȚIILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Dumitru Cârstina, Cristian Marcu

Infecția cu *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens este un bacil grampozitiv anaerob, dar aerotolerant, sporulat, încapsulat, fără mobilitate, sporii putând fi distruși prin fierbere.

Clostridium perfringens este un constituent frecvent al florei bacteriene normale intestinale, umane și animale. La om se izolează în 70% dintre cazuri la o concentrație de 10^8-10^9 germeni/gram de materii fecale (1,2). De asemenea, se izolează din flora vaginală la 4-10% dintre femeile sănătoase și la 19-29% după un avort septic (3,4). Uneori se izolează și de pe tegument, mai ales în regiunea perineală. Este larg răspândit în natură, mai ales în sol și ape contaminate cu fecale. Virtual, orice probă de sol este contaminată cu *Clostridium perfringens* (5).

Clostridium perfringens posedă numeroși factori de virulență, printre care 12 toxine. Ele au fost împărțite în 4 majore și 8 minore. În funcție de distribuția celor 4 toxine majore, tulpinile de *Clostridium perfringens* au fost împărțite în 5 tipuri notate de la A-E.

Clostridium perfringens poate produce 2 tipuri de boli intestinale: toxiinfecție alimentară și enterită necrozantă.

Toxiinfecția alimentară clostridială

Este produsă de tulpinile de *Clostridium perfringens* secretoare de enterotoxină. Toxina poate fi elaborată de tipurile A, C și D, dar marea majoritate este produsă de tipul A.

Epidemiologie

Clostridium perfringens este o cauză frecventă de toxiinfecție alimentară (în SUA ocupă locul 2). Sursele alimentare implicate sunt reprezentate în primul rând de carne (în special de pasăre) și produse de carne insuficient refrigerate și inadecvat depozitate. Inițial se credea că enterotoxina era preformată în aliment și ingerată ca atare, dar s-a demonstrat că microorganismul este ingerat în formă vegetativă, enterotoxina eliberându-se în intestin.

În mod obișnuit, în cazurile de toxiinfecție alimentară, alimentul incriminat, în special carnea contaminată cu spori de *Clostridium perfringens,* este corect preparat termic (sporii rezistă acestei preparări), dar este lăsat să se răcească treptat (timp în care se dezvoltă formele vegetative) și apoi reîncălzit incomplet (reîncălzire care nu reușește să distrugă formele vegetative) în ziua următoare.

Patogeneză

Toxiinfecția alimentară cauzată de *Clostridium perfringens* se datorează enterotoxinei, care este o proteină termolabilă cu o masă moleculară de 35.000 de daltoni. Enterotoxina realizează secreția apei și a electroliților pe modelul ansei izolate de iepure, produce vărsături la maimuță, moartea șoarecilor inoculați și citotoxicitate pe celulele Vero.

Diferă de toxina holerică prin realizarea activității maxime în ileon și a celei minime în duoden (invers decât toxina holerică), inhibă transportul intestinal al glucozei, lezează epiteliul intestinal și duce la pierderea proteinelor în lumenul intestinal, nici una din aceste caracteristici neapărând la toxina holerică. Enterotoxina produsă de *Clostridium perfringens* are un mecanism unic de lezare a permeabilității membranelor celulelor eucariote. Se leagă de un receptor proteic de la nivelul membranei plasmatice și se inserează în membrană, determinându-i creșterea marcată a permeabilității la moleculele mici, precum ionii și aminoacizii. În final determină inhibarea metabolismului celular ducând la moartea celulară.

Tablou clinic

Incubația este în medie de 12 ore (limite 6-24 de ore) după ingerarea alimentului. Diareea apoasă este cel mai întâlnit simptom (90%) alături de dureri abdominale, de obicei epigastrice, sub formă de crampe. Mai puțin frecvente sunt: greața (25%), vărsăturile (9%) și febra (24%) (6, 7,8). Manifestările clinice remit spontan în mai puțin de 24 de ore. Decesele sunt rare și apar în legătură cu deshidratarea la vârstele extreme și persoanele tarate.

Clostridium perfringens enterotoxigen determină și cazuri sporadice, puse în legătură cu consumul de antibiotice. La persoanele bolnave s-a izolat *Clostridium perfringens* și enterotoxina din fecale. De obicei, sunt afectați vârstnicii și cei cronici, aflați în îngrijire. Boala are o evoluție prelungită și recidivele sunt frecvente. Biopsia intestinală arată edem și hemoragii mucoase. Răspunde favorabil la tratamentul cu metronidazol 3 x 400 mg/zi, 7-10 zile.

Diagnostic

Diagnosticul unei toxiinfecții alimentare clostridiale se presupune pe baza următoarelor criterii: incriminarea unui preparat de carne, perioadă scurtă de incubație (8-12 ore) și remisia rapidă a manifestărilor (sub 24 de ore).

Diagnosticul cert se bazează pe unul din următoarele criterii: demonstrarea unui număr de peste 10^5 *Clostridium perfringen*/gram de materii fecale; izolarea aceluiași serotip de *Clostridium perfringens* din materiile fecale ale bolnavului și din alimentul incriminat.

Enterotoxina poate fi detectată în materiile fecale prin ELISA, reacția de neutralizare pe culturi de celule Vero, dar metoda preferată este latex-aglutinarea pasivă (9).

Tratament

Tratamentul este cel obișnuit al toxiinfecțiilor alimentare, respectiv suportiv, rolul central având-l reechilibrarea hidroelectrolitică. Antibioticele nu sunt indicate.

Profilaxie

Se poate realiza prin prepararea termică corespunzătoare a alimentelor, în special a cărnii, cu refrigerarea rapidă a alimentului destinat unui consum ulterior, când este necesară o nouă încălzire completă și corespunzătoare a alimentului pentru consum.

Enterita necrozantă

Este o boală gravă produsă de *Clostridium perfringens* tipul C prin intermediul toxinei beta, dar există dovezi ale implicării și a tipului A prin intermediul toxinei alfa.

Epidemiologie

Clostridium perfringens tip C este larg răspândit în natură (mai ales în sol) și este frecvent un constituent normal al florei intestinale umane și animale. De aceea se consideră că e nevoie de un inocul masiv de germeni printr-un aliment (în particular carnea de porc) insuficient preparat termic.

Patogeneză

În condiții obișnuite alimentele pot fi contaminate cu *Clostridium perfringens* tip C (dar nu într-un grad ridicat). Multe persoane conțin acest microorganism în intestin fără ca aceasta să genereze un efect patologic. Toxina beta produsă de *Clostridium perfringens* tip C este în condiții obișnuite degradată de tripsina aflată în intestin.

Enterita necrozantă apare când se rupe acest echilibru dintre producția intestinală de toxină beta și neutralizarea ei de către tripsină. Ingerarea unei mari cantități de forme vegetative de *Clostridium perfringens* duce la o producție mult crescută de toxină. În condiții de malnutriție proteică producția obișnuită de tripsină este redusă și nu face față unei cantități mari de toxină. Asocierea bolii cu consumul de cartofi dulci se datorează antitripsinei conținute de aceștia care neutralizează o parte a tripsinei intestinale. Același efect

îl are și portajul de *Ascaris lumbricoides* care secretă antitripsină.

Morfopatologie

Efectul toxinelor alfa și beta la nivel intestinal este de lezare focală a mucoasei intestinale (localizarea predilectă este jejunală). Aceasta se poate decola de pe submucoasă, adesea cu pătrunderea gazelor în submucoasă. Leziunea caracteristică este ulcerația focală care poate fi superficială sau profundă, uneori afectând toate straturile peretelui intestinal. Frecvent sunt prezente și pseudomembrane.

Tablou clinic

Incubația medie este de 2 zile (limite: 1-7 zile).

Formele clinice variază de la gastroenterite ușoare la enterite severe, fulminante ce evoluează cu deces în mai puțin de 24 de ore.

Simptomele obișnuite includ durerile abdominale, meteorismul, vărsăturile și diareea sangvinolentă. În cazurile grave, în care ulcerațiile intestinale sunt profunde, apare ileusul și uneori perforația intestinală, urmată de șoc și peritonită.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe elemente epidemiologice și clinice deoarece identificarea agentului patogen în fecale nu are valoare diagnostică, având în vedere numărul mare de persoane sănătoase la care este un constituent normal al florei intestinale.

Tratament

Este necesară reechilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică, monitorizându-se în special nivelul potasemiei. Antibioticele sunt necesare, cele mai indicate fiind cloramfenicolul și penicilina G. Bolnavul va fi ținut sub observație pentru a surprinde la timp eventualele complicații care ar necesita intervenție chirurgicală.

Se va indica intervenția chirurgicală în următoarele situații: toxicitate persistentă, suspiciunea unei perforații intestinale, hemoragie recurentă severă. Aproximativ jumătate din bolnavii cu formă severă necesită intervenție chirurgicală, care constă în rezecția unei porțiuni variabile de jejun.

Efectul serului antitoxic este controversat, unii autori (10) raportând o scădere semnificativă a morbidității și mortalității, în timp ce alții (11) nu-i conferă nici un efect benefic.

Imunizarea activă anterioară cu vaccin toxoid *„pig-bel" Wellcome* reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea.

Prognostic

Este rezervat în formele medii și grave ale bolii la care rata mortalității este ridicată (15-45%).

Infecțiile enterale produse de *Listeria monocitogenes*

Listeriile sunt bacterii patogene intracelulare, majoritatea bolilor umane fiind produse de *Listeria monocytogenes*. Sunt bacterii ubicuitare în natură, fiind larg răspândite în sol, vegetale și la o mare parte a animalelor și păsărilor.

Epidemiologie

Deși orice persoană se poate îmbolnăvi de listerioză, germenul fiind foarte răspândit în mediu, anumite categorii au un risc crescut de îmbolnăvire, acestea fiind: gravidele, nou-născuții, de obicei din gravide infectate, și imunodeprimații din diverse cauze (inclusiv bolnavii cu SIDA).

La adulți, transmiterea infecției se realizează de obicei pe cale digestivă prin consumul de carne, vegetale, lactate contaminate. Epidemiile de toxiinfecție alimentară s-au datorat în cea mai mare parte consumului de lactate contaminate, mai ales lapte nepasteurizat sau de pateu și limbă de porc.

Patogeneză. Tablou clinic

L. monocytogenes este un patogen invaziv care inițial parazitează epiteliul intestinal. Este un parazit intracelular ce se multiplică în enterocite, invadându-le din aproape în aproape. Astfel se poate explica rolul minor al imunității mediate umoral în aceste infecții. Adesea produce bacteriemie și multiple determinări organice dintre care cele mai frecvente sunt: meningita, alte infecții ale sistemului nervos central, endocardita și o serie de infecții focale, cum sunt osteomielita, colecistita, hepatita, pneumonia, arterita și artrita septică.

Infecția gastrointestinală poate fi unica expresie a listeriozei sau o primă etapă într-o serie de determinări septice. Manifestarea obișnuită este de gastroenterită ușoară fără elemente clinice specifice. Există și portaj intestinal asimptomatic evaluat la 1-5%.

Diagnostic

Diagnosticul listeriozei se stabilește în mod obișnuit prin cultivare pe medii uzuale. Probele biologice vor fi recoltate în funcție de sediul infecției (materii fecale, LCR, sânge, lichid sinovial etc.). Mediile obișnuite utilizate pentru coprocultură sunt relativ selective și nu permit dezvoltarea listeriei. De aceea, în caz de suspiciune a etiologiei listeriene într-o gastroenterită, se va apela la medii selective îmbogățite.

Unele metode diagnostice ca testele ADN sau PCR nu sunt de uz curent.

Testele serologice actuale nu sunt suficient de sensibile și specifice.

Tratament

L. monocytogenes este sensibilă la multiple antibiotice, dar terapia optimă nu a fost stabilită. Uzual, se recomandă: ampicilina, eritromicina, trimetoprim/sulfametoxazolul, tetraciclinele.

Profilaxie

Evitarea expunerii la acest microorganism este dificilă, ținând cont de larga lui răspândire. Persoanele cu risc crescut de îmbolnăvire (gravidele și persoanele imunodeprimate) vor fi sfătuite să consume alimente de proveniență animală numai după suficienta prelucrare termică și să evite alimentele crude, laptele nepasteurizat, brânzeturile moi. Este de asemenea indicată educația celor care au contact sau îngrijesc animale bolnave, mai ales cele cu avort recent.

Infecția cu *Escherichia coli*

E. coli este un germen obișnuit al tractului intestinal uman și animal, fiind – la om – cea mai obișnuită specie facultativă din flora intestinală. Majoritatea tulpinilor nu este patogenă pentru om, existând însă un subset de tulpini patogene ce determină un sindrom diareic.

E. coli a fost acceptat în 1920 ca agent etiologic al diareei sugarilor, în prezent fiind recunoscut ca o cauză majoră a diareei călătorilor.

E. coli aparține familiei *Enterobacteriaceae*. Sunt bacili gram-negativi aerobi, facultativi anaerobi, nesporulați, flagelați și uneori capsulați. Prezintă – ca toate bacteriile gram-negative – în peretele bacterian un lipopolizaharid ce conține o componentă toxică, lipidul A, responsabilă pentru declanșarea șocului endotoxinic.

În prezent se cunosc 6 categorii de *E. coli* diareigen diferite prin mecanismele patogenetice implicate: *E. coli* enterotoxigen (ETEC), *E. coli* enteropatogen (EPEC), *E. coli* enterohemoragic (EHEC), *E. coli* enteroinvaziv (EIEC), *E. coli* enteroagregativ (EaggEC) și *E. coli* difuz aderent (DAEC). Este foarte probabil ca în viitor să fie diferențiate și alte tulpini diareigene.

Infecția cu *E. coli* enterotoxigen

E. coli enterotoxigen (ETEC) se definește prin producerea uneia sau ambelor enterotoxine clasificate în funcție de rezistența la căldură: enterotoxina termostabilă și termolabilă. Un alt element care, atunci când e prezent, deosebește ETEC de alte tulpini de *E. coli* este și prezența pililor structurali manozo-rezistenți. Genele care controlează sinteza atât a enterotoxinelor, cât și a pililor structurali se află pe plasmide transferabile, uneori pe aceleași. Deținerea acestor plasmide – și deci și a factorilor de virulență pentru ETEC – nu este apanajul acelorași serotipuri de *E. coli,* deși există un număr redus de serotipuri la care prezența lor este constantă. Dintre aceste serotipuri unele diferă de la o regiune geografică la alta în timp ce altele sunt la fel distribuite în toată lumea (de exemplu serotipul O6: H16).

Epidemiologie

ETEC este un agent infecțios major al bolii diareice acute, fiind o problemă în special în zonele calde ale lumii. Afectează preponderent două categorii umane: copiii și persoanele din țările dezvoltate care călătoresc în țările în curs de dezvoltare (diareea călătorilor).

ETEC este cel mai frecvent agent al diareei călătorilor, fiind responsabil de 40-70% dintre cazurile întâlnite în America latină, Africa și Asia (12). S-a observat o legătură între gravitatea diareei călătorilor și frecvența episoadelor diareice la copiii ce trăiesc în aria geografică respectivă, fiind implicat de fapt același microorganism.

Rezervorul de ETEC este exclusiv uman, fiind reprezentat de bolnavi și purtători asimptomatici, aceștia din urmă având o importanță epidemiologică mai mare pentru că ei constituie un rezervor mai important și mai persistent de germeni.

Transmiterea se realizează prin intermediul alimentelor și apei contaminate cu materii fecale. Pentru că e necesar un inocul important (10^6-10^8

germeni), transmiterea directă de la persoană la persoană este rară.

Patogeneză

Pentru a realiza boala diareică, e necesar ca ETEC să depășească bariera acidă gastrică și să colonizeze intestinul subțire. Depășirea barierei gastrice se face în funcție de raportul dintre numărul germenilor viabili inoculați și nivelul aciditătii gastrice.

Colonizarea intestinului subțire este o etapă obligatorie a patogenezei. Nu este necesară dezechilibrarea prealabilă a florei intestinului subțire pentru că aceasta este oricum redusă. Colonizarea intestinului se realizează după acțiunea pililor care se fixează pe receptorii de pe suprafața celulelor mucoase ale intestinului subțire. După atașare, ETEC se multiplică rapid ajungînd la 10^6-10^8 germeni/g de mucoasă intestinală.

Elementul caracteristic al patogenezei bolii diareice produse de ETEC este secreția enterotoxinelor. Enterotoxina termolabilă LT este o particulă cu greutatea moleculară de 86.000 daltoni și este constituită din subunitățile A și B, genele ce codifică secreția ei aflându-se pe plasmide.

Structural și antigenic, LT se aseamănă foarte mult cu toxina holerică, având și același mod de acțiune. Subunitatea B a enterotoxinei LT se fixează pe gangliozidul G_{M1}, iar subunitatea A penetrează membrana celulară, ajunge în citoplasmă și activează adenilat-ciclaza. Aceasta duce la creșterea cantității de ciclic-AMP care determină creșterea secreției și inhibarea absorbției de NaCl. Consecința este instalarea unei diarei secretorii. Enterotoxina LT se fixează ireversibil pe celulele mucoasei intestinale, exercitându-și efectul pe toată durata vieții lor (în medie de 2-3 zile).

Enterotoxina termostabilă (ST) se fixează reversibil pe celulele mucoasei intestinului subțire și stimulează guanilat-ciclaza, care prin creșterea GMP-ciclic modifică funcția secretorie și absorbtivă a intestinului subțire în același mod cu al LT.

Morfopatologie

ETEC determină minime modificări patologice la nivelul mucoasei intestinului subțire (reprezentate printr-o producție mai crescută de mucus și edem și inflamație minime la nivelul laminei propria).

Tablou clinic

Incubația este de 24-48 de ore.

ETEC produce un sindrom diareic foarte asemănător cu cel din holeră. Diareea este apoasă, abundentă, fără celule inflamatorii. Numărul de scaune variază între 8-12/zi (13). Rar, sunt prezente mialgii, artralgii, cefalee, vărsături, febră și dureri abdominale. În marea majoritate a cazurilor boala este autolimitată și durează de obicei 2-3 zile, deși uneori se poate prelungi la 7-10 zile.

Consecința cea mai serioasă este deshidratarea prin pierderea masivă de lichide ce tinde să fie severă numai la vârstele extreme (13). Decesul este o raritate.

Diagnostic

ETEC poate fi suspectat ca agent etiologic al unei boli diareice acute în prezența unei diarei apoase abundente, fără semne revelatoare ale inflamației enterice (febră, dureri abdominale, prezența celulelor inflamatorii în scaun), mai ales dacă apare la copii sau călători din țările dezvoltate ce vizitează o țară în curs de dezvoltare. Suspiciunea va fi întărită și de lipsa detectării altui agent patogen prin coprocultură.

Diagnosticul de certitudine necesită însă efectuarea unei baterii de teste care, departe de a fi de rutină, se realizează de obicei numai în cercetarea epidemiologică. Astfel, ETEC se poate identifica pe baza producerii enterotoxinei, demonstrând prezența ei prin inoculări la animale (testul ansei izolate de iepure pentru LT și inoculare la șoarecii sugari pentru ST), pe culturi de celule (celulele adrenale Y_1 pentru identificarea LT) și teste imunologice (anticorpi anti-LT). Enterotoxinele produse de ETEC se pot identifica și în materiile fecale ale pacienților suspectați.

Diagnostic diferențial

Este dificil, implicând toți agenții patogeni care determină diaree apoasă. Caracteristicile epidemiologice ale cazului, alături de rezultatele coproculturilor (izolarea *E. coli* în absența identificării unui alt agent posibil patogen enteral) restrânge mult lista posibililor patogeni implicați.

Tratament

Deoarece deshidratarea este o eventualitate frecventă într-o infecție cu ETEC, ea va fi apreciată și corectată în funcție de gravitate, cu atenție deosebită pentru bolnavii de vârste extreme.

Tratamentul nespecific este util mai ales în acest tip de sindrom diareic. Utilizarea subsalicilatului de bismut sau a loperamidei (sau preparate asemănătoare) scurtează durata diareei.

Tratamentul antibiotic, deși nu este necesar, are calitatea de a reduce cu mult durata sindromului diareic, de la o durată obișnuită de 3-4 zile la cel mult 24-36 de ore (14, 15). Cercetări ale eficienței antiboticelor s-au efectuat în special pe cazurile de diaree a călătorilor, provocate, de altfel, frecvent de ETEC. S-au dovedit utile următoarele antibiotice: doxiciclina, biseptolul, norfloxacina și ciprofloxacina (15). Tetraciclina nu mai este indicată, multe tulpini diareigene fiind rezistente. Cel mai bun rezultat l-a avut combinația biseptol + loperamidă care într-o epidemie a oprit diareea în medie într-o oră, comparativ cu efectul unui singur preparat (30 de ore) sau a placeboului (59 de ore) (16).

Infecția cu *E. coli* enteropatogen (EPEC)

EPEC nu are proprietăți invazive și nici nu produce enterotoxine. Mecanismul patogen pare să rezide în proprietățile de aderență la celulele mucoasei intestinale.

Caracteristic, EPEC este proprietatea de a produce o aderență focală la celulele intestinale sau HEp-2 pe culturi de celule. Se consideră această manieră de aderență ca un marker al virulenței EPEC *in vivo,* în absența cunoașterii exacte a mecanismului prin care se produce diareea.

Epidemiologie

EPEC este a doua cauză a diareei călătorilor după ETEC (16). De asemenea, este un recunoscut agent patogen al diareei copiilor mici, mai ales sub 2 ani, în special la cei spitalizați. Afectarea copiilor este preponderentă în țările în curs de dezvoltare, boala evoluând de obicei în epidemii. În țările dezvoltate cazurile de diaree produsă de EPEC sunt sporadice și mult mai rare decât cele determinate de ETEC.

Pe parcursul unei epidemii, EPEC se izolează frecvent din faringele și fecalele contacților asimptomatici ai cazurilor de boală. Copiii mai mici și adulții, în special mamele copiilor bolnavi, nu se îmbolnăvesc de obicei (nu s-a identificat exact mecanismul acestei protecții), ci constituie rezervoare ale agentului patogen.

Transmiterea este fecal-orală, fiind mult augmentată de condiții igienico-sanitare precare.

Patogeneză. Morfopatologie

EPEC are nevoie de un inocul masiv (10^8-10^{10} germeni) pentru a depăși bariera acidă gastrică și a coloniza intestinul subțire. Scăderea aciditătii gastrice reduce substanțial inoculul necesar producerii bolii.

Tulpinile EPEC au multe proprietăți comune considerate a fi factori de virulență. Acestea includ: o plasmidă ce conține materialul genetic ce codifică factorul de aderență a EPEC (EAF), genele ce codifică sinteza pililor specifici, care produc atașarea focală caracteristică la celulele epiteliale, genele cromozomiale *eae,* asociate cu leziunile caracteristice ale mucoasei intestinale după colonizarea EPEC.

EPEC colonizează intestinul subțire cu ajutorul pililor, determinând aderarea focală caracteristică la celulele mucoasei intestinale. Leziunea caracteristică este „ștergerea" marginii în perie a mucoasei intestinale prin atrofia vilozităților intestinale. Nu sunt dovezi de invazivitate și nici de răspuns inflamator. Mecanismul intim al producerii diareei de către EPEC nu este încă identificat.

Tablou clinic

Enterita determinată de EPEC se manifestă prin diaree apoasă, volumul fiind însă mai redus decât în cazul diareei produse de ETEC. S-au raportat și cazuri de diaree sangvinolentă produsă de EPEC (36). Mai rar apar febra, vărsăturile. Febra apare mai frecvent la copii. Nu se identifică celule inflamatorii în materiile fecale. Boala este (la fel ca cea produsă de ETEC) autolimitată și durează de obicei câteva zile, dar există și forme de diaree trenantă, mai ales la sugari, când se poate prelungi peste 2 săptămâni.

Deshidratarea este consecința cea mai serioasă a bolii care poate fi gravă, în special la sugari.

Diagnostic

Enterita produsă de EPEC poate fi suspectată în prezența unei boli diareice cu scaune apoase, mai ales la copiii mici sau dacă subiectul se încadrează în definiția diareei călătorilor. Coprocultura identifică *E. coli* și poate exclude alți agenți patogeni probabili. Coprocitograma nu identifică celule inflamatorii.

Diagnosticul cert este însă dificil, fiind realizat doar în laboratoarele de cercetări epidemiologice.

Tratament

Considerațiile terapeutice sunt aceleași ca pentru ETEC. La bolnavii cu diaree persistentă, dar și acută, tratamentul antibiotic a scurtat durata bolii (15).

Infecțiile cu *Salmonella*

Salmonellele sunt larg răspândite în toată lumea, cauzând o mare varietate de sindroame clinice la om și majoritatea regnului animal.

Salmonellele aparțin familiei *Enterobacteriaceae*. Sunt bacili gram-negativi aerobi, facultativ anaerobi, flagelați.

Până în prezent s-au identificat peste 2200 de serotipuri de *Salmonella,* diferite prin antigenul somatic O (ag-O) și/sau antigenul flagelar H (ag-H). Sistemul de clasificare Kauffman-White împarte *salmonella* în 9 serogrupuri, notate cu A-I pe baza ag-O diferit.

În funcție de habitatul principal, *salmonella* se poate clasifica în 3 grupe: adaptate gazdei umane (de exemplu *S. typhi),* adaptate gazdelor animale (de exemplu: *S. dublin,* patogen ecvin), dar care rar determină și boli umane și adaptate atât gazdei umane cât și celor animale. Cea de-a treia grupă cuprinde cel mai mare număr de serotipuri (peste 1800) și determină peste 80% dintre salmoneloze (17). Două treimi din îmbolnăvirile umane produse de *salmonella* netifoidă sunt cauzate de numai 4 serotipuri: *S. typhimurium, S. enteritidis, S. heidelberg* și *S. newport.*

Bolile produse de *salmonella* se pot clasifica în 4 grupe: gastroenterită, febră tifoidă, bacteriemie cu sau fără metastaze septice și portaj cronic asimptomatic.

Salmonelozele netifoidice

Epidemiologie

În țările dezvoltate incidența salmonelozelor netifoidice a crescut constant. Incidența crescută a salmonelozelor netifoidice se explică în principal prin gradul ridicat al industrializării alimentare din țările dezvoltate, pentru că aceste îmbolnăviri sunt, în marea lor majoritate, toxiinfecții alimentare.

Sursele obișnuite ale *salmonellei* netifoidice sunt alimentele de proveniență animală, iar cele mai întâlnite sunt: carnea de pui, ouăle și produsele din ouă, produsele lactate și carnea, mai ales cea de vacă, curcan și porc.

Transmiterea se realizează în principal prin intermediul alimentelor, producând frecvent epidemii de toxiinfecții alimentare. Cauza cea mai frecventă a acestora este păstrarea improprie și insuficienta preparare termică a alimentelor de proveniență animală, des contaminate cu *salmonella.* Oul este o cauză obișnuită de toxiinfecție alimentară salmonelozică. Contaminarea oului se realizează uneori chiar în prezența unei coji intacte, *salmonella* fiind capabilă să penetreze prin porii microscopici.

Patogeneză

După ingerarea *salmonellei,* primul obstacol în calea infecției este aciditatea gastrică. Reducerea acidității și creșterea motilității gastrice sunt condiții predispozante pentru infecția salmonelozică. Cauzele obișnuite de reducere a acidității gastrice sunt: vârstele extreme, aclorhidria, administrarea de antagoniști H_2 și antiacide, rezecția gastrică și vagotomia.

După ce depășesc bariera acidă gastrică, *salmonella* se confruntă cu flora intestinală normală care le scade șansele de colonizare a mucoasei intestinale. Alterarea florei intestinale normale, prin utilizarea de purgative, antibiotice cu spectru larg sau intervenții chirurgicale pe intestin crește șansele de îmbolnăvire.

Ținta majoră a *salmonellei* este reprezentată de celulele intestinale M, așezate deasupra formațiunilor limfoidale Peyer. Fixarea de enterocite este urmată de o invaginare a membranei celulare și internalizarea microorganismului printr-un fagozom. Astfel, *salmonella* pătrunde în epiteliul intestinal și *lamina propria,* declanșând o reacție inflamatorie focală în submucoasă. Dacă nu sunt interceptate de celulele imune (în special de macrofagele activate care au rolul principal) pot ajunge la nivelul foliculilor limfatici și ai ganglionilor limfatici mezenterici. În mod normal pentru o *salmonella* netifoidică aceasta este limita invaziei.

Numai în aproximativ 10% dintre cazuri acest nivel este depășit și se produce bacteriemia care este de regulă tranzitorie. Bolnavii cu deficite ale funcției macrofagelor au o incidență și severitate crescută a salmonelozelor. Sunt în această situație bolnavii cu SIDA, boli granulomatoase cronice și unele boli maligne. Alături de mecanismele de apărare ale gazdei, virulența microorganismului joacă un rol crucial în constituirea infecției. Unele tulpini secretă o enterotoxină termolabilă, asemănătoare cu cea a ETEC sau a vibrionului holeric, care acționează în porțiunea superioară a intestinului subțire.

Tablou clinic

Gastroenterita salmonelozică este în marea majoritate a cazurilor o toxiinfecție alimentară ce poate fi cauzată de orice serotip de *salmonella,* dar mai frecvent de *S. enteritidis*. Contextul epidemic este cel mai frecvent, deși sunt numeroase și cazurile sporadice.

Incubația durează 8-48 de ore. Boala debutează de obicei cu grețuri și vărsături ce durează câteva ore, urmate apoi de diaree și dureri abdominale colicative. Caracteristicile diareei sunt foarte variabile, de la câteva scaune pe zi până la o diaree apoasă profuză, imitând holera. Adesea se manifestă printr-un sindrom dizenteriform, evoluând cu scaune muco-sangvinolente și tenesme rectale (caz în care este afectat în principal colonul și rectul).

Durerile abdominale sunt percepute în general periombilical și în flancul și fosa iliacă dreaptă. Intensitatea lor variază de la caz la caz, de la moderată la extremă, mimând uneori o apendicită acută (salmoneloza este o cauză frecventă a „pseudoapendicitei"), o colecistită acută sau o ruptură viscerală.

Febra apare la aproximativ 50% dintre cazuri și este de obicei moderată (sub 39° C) și cu durată scurtă (1-2 zile).

Evoluție

Gastroenterita salmonelozică este în marea majoritate a cazurilor autolimitată și de durată scurtă.

Forme mai severe pot apărea la bolnavii imunodeprimați și cu boli grave preexistente. Din această categorie, bolnavii cu SIDA sunt în special predispuși la forme mai grave, mai prelungite și cu potențial de recidivă mai mare.

Diareea persistentă se definește ca un sindrom diareic infecțios ce persistă cel puțin 14 zile, diareea călătorilor produsă de *salmonella* evoluând mai frecvent în acest mod.

Deshidratarea este obișnuită dacă diareea este abundentă, mai ales dacă este însoțită și de vărsături. Poate avea consecințe severe la vârstele extreme sau în prezența unor boli preexistente grave, în special cardiovasculare.

Bacteriemia este pasageră și estimată la aproximativ 1-4% dintre cazurile obișnuite.

Portajul asimptomatic poate fi de scurtă durată sau cronic, contribuind la răspândirea infecției.

Diagnostic pozitiv

Gastroenterita salmonelozică se suspectează în prezența manifestărilor clinice ale unui sindrom gastroenteritic febril și a unor elemente epidemiologice sugestive: consumul unor alimente de proveniență animală (mai ales carne de pui sau ouă) inadecvat păstrate și gătite, consumul unor preparate fastfood sau contact cu o persoană cu manifestări similare.

Diagnosticul de certitudine este oferit de coprocultură. Recoltarea se realizează de preferință cu un tampon rectal.

Când există suspiciunea bacteriemiei sau a focarelor septice metastatice, este necesară cultivarea sângelui sau a altor fluide pentru identificarea agentului patogen.

Tratament

Deshidratarea necesită reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică.

Dieta trebuie adaptată momentului bolii, vârstei și particularităților sindromului diareic.

Preparatele ce afectează motilitatea intestinală, de genul loperamidei, sunt contraindicate în tratamentul salmonelozelor, favorizând apariția și extinderea bacteriemiei.

Gastroenterita salmonelozică care survine la o gazdă anterior sănătoasă nu necesită în general tratament antibiotic. S-a demonstrat că utilizarea antibioticelor nu scurtează durata bolii, în schimb crește frecvența și durata portajului intestinal. Antibioticele vor fi utilizate pentru profilaxia infecțiilor metastatice la bolnavii predispuși la aceasta. În prezent se indică tratament antibiotic în gastroenterita salmonelozică apărută la nou-născut (pentru prevenirea meningitei), la persoanele în vârstă de peste 50 de ani (pentru riscul infectării plăcilor ateroscleroticе sau anevrismelor), la persoanele cu boli limfoproliferative, cu boli cardiovasculare anatomice cunoscute sau suspectate, cu boli osteoarticulare, mai ales la cei protezați sau în prezența altor corpi străini osteoarticulari, în bolile care evoluează cu hemoliză cronică (malarie, siclemie etc.), la transplantați sau infectați cu HIV.

Salmonella este o bacterie cu o largă rezistență la antibiotice. Antibiograma va avea un rol orientativ în stabilirea regimului terapeutic pentru că eficacitatea clinică nu se corelează întotdeauna cu sensibilitatea *in vitro* a *salmonellei* izolate, în schimb există o mai bună corelare a rezistenței *in vitro* cu ineficacitatea clinică. Antibioticele folosite în mod obișnuit sunt: cloramfenicolul, ampicilina, amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazolul, fluorochinolonele și cefalosporinele de generația a III-a (în principal cefoperazona și ceftriaxona, ambele cu importantă eliminare biliară). Nu s-a stabilit care este cea mai eficientă profilaxie a bacteriemiei cu *salmonella.* Antibioticele se vor administra până când bolnavul are 24 de ore de afebrilitate (18).

Profilaxie

Măsurile de profilaxie a gastroenteritelor salmonelozice includ respectarea igienei personale (mai ales spălarea mâinilor) și recoltarea, păstrarea și gătirea corespunzătoare a alimentelor de proveniență animală.

Febra tifoidă

Febra tifoidă este o boală infecțioasă acută cauzată de *Salmonella typhi* caracterizată clinic prin febră, manifestări digestive, erupții cutanate, stare toxică (19).

Agentul etiologic este reprezentat de *Salmonella typhi* (bacilul Ebert) – gram-negativ. Tablou clinic asemănător pot realiza și *Salmonella paratyphi* A și B. În structură, *salmonella* conține cele trei antigene: H, O, Vi. Antigenul O este identic cu endotoxina.

Epidemiologie

Febra tifoidă este o boală strict caracteristică omului. Rezervorul de germeni este reprezentat de omul bolnav și de purtătorii sănătoși. Calea de transmisie este digestivă prin alimente, apă etc. În prezent, febra tifoidă evoluează sporadic și uneori cu forme particulare, ceea ce face ca diagnosticul să fie dificil.

Patogeneză

Poarta de intrare a germenilor este orală. *Salmonella typhi* rezistă 30 de min în mediul gastric acid (aclorhidria favorizează îmbolnăvirea). Ajunși în ileon, intră în conflict cu flora normală. Tranșarea conflictului în favoarea *salmonellei* se face în 48-72 de ore. Producerea îmbolnăvirii este condiționată de doza infectantă.

Se acceptă că și doze mici de germeni pot produce îmbolnăviri în situații particulare, în funcție de virulența germenilor, pe de o parte și de capacitatea slabă de apărare a gazdei, pe de altă parte.

După depășirea barierei gastrice aceste bacterii au drept țintă celulele epiteliale M care tapetează structurile limfatice și plăcile Peyer intestinale (18). Celulele M internalizează *salmonella* și o transferă macrofagelor prin intermediul cărora ajung în lamina propria și de acolo, prin intermediul fagocitelor, pe calea vaselor limfatice (ganglioni limfatici) și canalul toracic, trec în torentul sangvin, realizând prima bacteriemie. Ca urmare a acestei prime bacteriemii, localizările ulterioare se produc la nivelul organelor (structurilor) ce conțin celule aparținând sistemului reticuloendotelial (ficat, splină, măduvă osoasă). În aceste zone multiplicarea *salmonellei* este intensă timp de 10-14 zile (perioadă ce corespunde incubației bolii) după care urmează a doua bacteriemie. Consecința celei de-a doua bacteriemii este localizarea germenilor la nivelul plăcilor Peyer, splinei, căilor biliare. A doua bacteriemie este practic continuă și se realizează prin descărcări de cantități mici de germeni. Acest fenomen este tipic febrei tifoide, boala fiind definită și ca o septicemie (sepsis) de tip limfatic. A doua bacteriemie corespunde începutului bolii care de regulă este insidios.

În patogeneză, dar și în determinarea simptomatologiei febrei tifoide sunt implicate: componenta septică (bacteriană) și componenta toxică datorată endotoxinei tifice.

Componenta septică explică: febra, starea generală alterată, rozeolele tifice, splenomegalia și, parțial, modificările de la nivelul plăcilor Peyer și sistemului limfatic.

Componenta toxică (endotoxinică) explică ascensiunea termică, leziunile de tip degenerativ (de la nivelul miocardului) și restul aparatului cardiovascular, hepatita, afectarea nervoasă, necroza și ulcerația digestivă, leucopenia. Fenomenele ulcerative de la nivelul intestinului sunt consecința acțiunii conjugate a endotoxinei și serotoninei (produsă de intestinul inflamat) și acțiunea catecolaminelor care produc contracția sfincterelor precapilare cu infarctizări și necroze la nivelul plăcilor Peyer.

Morfopatologie

Modificările cele mai importante și caracteristice în febra tifoidă sunt reprezentate de infiltrația diferitelor organe aparținând sistemului reticuloendotelial cu macrofage care conțin *salmonella.* Aceste modificări apar în special în intestinul subțire, nodulii limfatici mezenterici, splină, măduvă (uneori chiar în rinichi, parotide, testicule). Leziunile plăcilor Peyer se dezvoltă în mod particular în zona ileală. Acestea suferă o inflamație proliferativă. Evoluția acestor modificări se produce în 4 stadii: hiperplazie, necroză, ulcerație, cicatrizare. Hiperplazia începe cu hiperemie urmată de infiltrarea plăcilor Peyer cu limfocite și macrofage. Placa este proeminentă la suprafața zonei și este maximă în ziua 8-10. Evoluția acestor plăci hiperplazice poate fi spre rezoluție în unele cazuri sau în stadiul de necroză.

Necroza cu ramolirea zonei respective se rezumă de obicei la submucoasă, dar alteori poate ajunge până la peritoneu.

Ulcerația este rezultatul eliminării zonei de ramolire și necroză. Ulcerația este în general ovală și așezată de-a lungul axei intestinale. În stadiul de cicatrizare (vindecare, reparare) zona ulcerată se închide cu epitelizare completă, nu rămâne dură și nu este însoțită de cicatrice scleroase, în final obținându-se *restitutio ad integrum* pentru zona afectată.

Intestinul gros poate fi afectat în 1/3 din cazuri (în zona cecului și colonului ascendent, mai rar alte localizari). Nodulii limfatici (ganglioni mezenterici) cresc în volum, sunt hiperemici, uneori au modificări asemănătoare celor din intestin. Foarte rar supurează, cauzând peritonite sau hemoragii.

Splina este crescută constant chiar în faza de început (500-600 g), flască, putând prezenta zone de ramolisment. Afectarea intestinală, ganglionară și splenică constituie o caracteristică a febrei tifoide. Amigdalele și stâlpii pot prezenta ulcerații (angina Duguet).

La nivelul plămânului este prezentă bronșita catarală de la început, congestie hipostatică, pneumonie. Laringele poate prezenta uneori leziuni și ulcerații.

La nivelul inimii modificările sunt reprezentate de: miocardita toxică, pericardite, endocardite.

De asemenea, pot fi prezente și alte determinări (arterită, flebită, colecistită, hepatită).

Tablou clinic

În mod clasic (în era preantibiotică, la cei netratați) boala evolua în 4 săptămâni (20), curba termică având aspectul unui trapez. În momentul de față, existând un tratament etiologic, evoluția bolii este mult scurtată fiind transformată într-o formă abortivă, dar și în prezent se poate apropia de forma clasică, în cazurile în care *S. typhi* este rezistentă la antibiotice.

Incubația bolii este în medie de 10-14 zile.

Debutul bolii

În 4/5 din cazuri debutul este lent, treptat. Temperatura crește gradat, scalariform, cu frisonete. Bolnavul prezintă astenie progresivă, amețeli, cefalee persistentă, insomnie. Sunt prezente dureri musculare, dureri în membre, dureri în zona spatelui. Este prezentă anorexia și o stare de disconfort abdominal cu meteorism și constipație. Faciesul este vultuos. Sunt prezente fenomene respiratorii, tuse seacă, expresie a bronșitei în special la copii (iscălitura pulmonară a febrei tifoide). Mucoasele sunt uscate, poate fi prezent epistaxisul. Chiar din această fază pulsul poate fi slab și dicrot, tensiunea arterială scăzută. La sfârșitul primei săptămâni se instalează starea tifică. Aceasta se accentuează progresiv, apar tulburări neuropsihice, tulburări de auz. După 5-7 zile de evoluție, splenomegalia este prezentă, de asemenea apar rozeolele tifice, iar serologic sunt prezente aglutininele față de antigenele O și H, reacția Widal poate fi pozitivă chiar în această fază. În 1/5 din cazuri debutul poate fi brusc, temperatura ajungând rapid la 39-40°C. Debutul mai poate fi uneori sub forma unei dizenterii, apendicite, chiar a unei pneumonii sau colecistite.

Prima săptămână de boală este caracterizată de cea de-a doua bacteriemie, iar intestinal apare hiperplazia plăcilor Peyer și a ganglionilor limfatici.

Perioada de stare durează aproximativ 2 săptămâni (săptămânile 2-3 de boală) (34) și este caracterizată de starea toxică (starea tifică). Apar rozeolele tifice tegumentare și ulcerațiile intestinale. Temperatura în aceasta fază rămâne ridicată (39-40°C) în platou, cu foarte mici oscilații. Starea tifică se intensifică, bolnavii zac apatici, indiferenți la ce se întâmplă în jur. Se poate ajunge la stare de torpoare și la coma vigilă. Bolnavii au tulburări senzoriale (văd ca prin ceață, au tulburări de auz). Pot prezenta de asemenea delir și carfologie. În această fază cefaleea este intensă. Tegumentul bolnavilor este uscat și prezintă rozeole tifice (embolii bacteriene limfatice, de la nivelul cărora se poate izola *S. typhi*). Rozeolele sunt puține la număr, localizate la baza toracelui, alteori sunt mai numeroase *(tiphus polonicus).* Faciesul bolnavilor este palid, dar cu congestia pometilor.

Manifestările digestive din perioada de stare sunt pregnante. Există o hiposecreție salivară. Mucoasa cavității bucale și cea linguală sunt uscate (limba prăjită, de papagal). De asemenea, sunt prezente tremurături ale limbii. Pot apărea ulcerații nedureroase la nivelul stâlpilor sub forma anginei Duguet care reprezintă corespondentul ulcerațiilor intestinale. Abdomenul de regulă este destins, cu meteorism și cu borborisme în fosa iliacă dreaptă. Tranzitul intestinal în 1/3 din cazuri este normal, constipație în 1/3 din cazuri și diaree 1/3 din cazuri, cu scaune verzui, cu aspect de piureu de mazăre. Diareea însoțește formele grave de febră tifoidă și de colotifos. În perioada de stare anorexia este completă și din această cauză bolnavul scade mult în greutate. Splenomegalia este prezentă, iar hepatomegalia apare în peste 25% dintre cazuri (20). La sfârșitul săptămânii a doua pot apărea complicații digestive: hemoragia și perforația.

Manifestările cardiovasculare din febra tifoidă sunt datorate în principal endotoxinei.

Zgomotele cardiace sunt asurzite, tensiunea arterială este scăzută. Există o bradicardie relativă în discordanță cu temperatura crescută. Pulsul este slab și dicrot. Când apare miocardita este prezentă tahicardia. De asemenea, sunt modificări pe electrocardiogramă, constând în principal în tulburări de conducere. Mai pot fi prezente arterite și flebite.

Manifestări hematologice

Clinic, pot apărea hemoragii cu diverse localizări (epistaxis). Este prezentă anemia, leucopenia cu limfocitoză și aneozinofilie. În formele grave, în perioada de stare, poate surveni decesul.

Perioada de declin a bolii (săptămâna a 4-a). Aceasta fază se caracterizează prin scăderea febrei în mod treptat. Uneori, există în această fază oscilații mari ale valorilor temperaturii între dimineață și seară, numite oscilații amfibolice. În mod treptat, starea tifică se atenuează, revine apetitul și bolnavul are senzația netă de ameliorare. Această perioadă se desfășoară pe parcursul unei săptămâni, întreaga simptomatologie se atenuează și bolnavul intră în convalescență.

Perioada de convalescență este foarte lungă, revenirea completă la starea de sănătate durează alte câteva săptămâni.

Evoluție

În forma clasică fără tratament, boala se derula pe parcursul a 4 săptămâni (20), plus o convalescență foarte lungă. Actualmente, cu tratament corespunzător boala este mult scurtată, afebrilitatea se poate obține rapid. Din tabloul clinic al febrei tifoide mai poate fi prezentă faza de la debut și câteva zile din perioada de stare – până la punerea diagnosticului – după care cu tratamentele actuale, evoluția bolii este mult scurtată.

Mortalitatea prin febră tifoidă în mod clasic, era de 10-12%. Actualmente, evoluția letală a febrei tifoide este cu totul excepțională.

Complicații

Complicațiile care pot apărea în febra tifoidă sunt multiple.

Complicațiile digestive sunt reprezentate în primul rând de hemoragie și perforație digestivă.

Hemoragia apare de obicei după 14 zile și se manifestă clinic prin paloare, tahicardie, hipotensiune, colaps și, mai târziu, prin melenă.

Perforația poate apărea în săptămâna 3-4 de boală sub forma stenică cu durere abdominală, apărare musculară, semne de peritonită și pneumoperitoneu sau forma astenică (asimptomatică la bolnavii în stare gravă) cu dificultăți reale de diagnostic.

Complicațiile cardiovasculare sunt reprezentate de miocardite (manifestate clinic sau doar modificări pe EKG), pericardită, endocardită, flebită, arterită.

Complicațiile hepatobiliare sunt reprezentate de hepatita toxică, angiocolecistită.

Complicațiile respiratorii constau în apariția de pneumonii cu *S. typhi* (pneumotiphus, pleurezii, laringotiphus).

Complicațiile nervoase, în afara stării tifice, pot apărea sub forma encefalitei, mielitei, poliradiculonevritei.

Complicațiile osoase

Salmonella are un tropism pentru os și se poate cantona la nivelul osului, realizând osteite, osteomielite cu evoluție cronică (latentă), cu manifestări locale supurative după mulți ani de la episodul acut de febră tifoidă.

Complicații urinare sub formă de pielonefrită, prostatită, orhiepididimită pot fi de asemenea prezente.

Forme clinice

Formele clinice ale febrei tifoide sunt multiple (20). Există forme *ușoare* (ambulatorii), forme *medii,* forme *prelungite* cu recăderi multiple, forme *hipertoxice*, *encefalitice*. Există, de asemenea, forme *atipice* cu debut pneumonic, apendicular, meningeal.

La sugar și copilul mic, febra tifoidă evoluează cu temperatură neregulată, sindrom diareic și leucocite normale.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al febrei tifoide se realizează pe date clinice, epidemiologice și, mai ales, pe date de laborator (bacteriologice și serologice). Examinarea bacteriologică cea mai importantă urmărește izolarea germenului, aceasta fiind cea mai sigură metodă pentru diagnostic. Izolarea germenului poate fi făcută prin:

- hemoculturi, pozitive 100% în prima săptămâna și 70-90% pozitive în săptămâna a doua;
- meduloculturi;
- coproculturi, pozitive în săptămâna a doua;
- uroculturi, pozitive în săptămâna 2-3;
- biliculturi – de mare importanță la purtători;
- culturi din rozeole tifice și supurații.

Evidențierea germenului este de mare importanță pentru diagnostic și pentru testarea sensibilității acestuia la antibiotice cu atât mai mult cu cât rezistența *S. typhi* la antibiotice este în creștere.

Metodele serologice evidențiază anticorpii specifici (aglutinine) ce apar față de antigenele O, H, Vi, precum și anticorpii fixatori de complement. Reacția Widal este folosită și în prezent pentru diagnosticul serologic al bolii. Creșterea progresivă a titrului aglutininelor față de antigenul O, într-un context clinic sugestiv, poate stabili diagnosticul de febră tifoidă.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul febrei tifoide este dificil mai ales în formele cu debut atipic. Bolile cu care în mod clasic se face diagnosticul diferențial sunt: tifosul exantematic (foarte rar astăzi), endocarditele, bruceloza, tuberculoza, meningoencefalitele, alte infecții sistemice.

Prognostic

În general prognosticul febrei tifoide este bun. Letalitatea este în prezent de 1% sau mai puțin. Cazuri letale pot surveni la vârstnici, în cazul diagnosticelor și tratamentelor tardive.

Tratament

Bolnavul cu febră tifoidă trebuie izolat în spital unde se asigură tratamentul igieno-dietetic și medicația antimicrobiană. Repausul la pat este necesar, în special în perioada febrilă. Dieta este necesară și ea se impune în mod special în hemoragii și perforații, precum și în formele care evoluează cu diaree.

Este necesară folosirea de antibiotice cu o bună concentrație limfatică (și care se absorb pe cale limfatică). Cea mai indicată cale de administrare a antibioticelor este cea orală. În mod cronologic, au fost folosite următoarele antibiotice:

- ***Cloramfenicolul*** (din 1948) este antibiotic bacteriostatic, se concentrează bine în limfatice, pătrunde intracelular, iar dozele folosite sunt de 50 mg/kgc/zi pe toată durata febrei plus alte 7 zile; de regulă, tratamentul se începe cu doze mici de 1,5 g/zi ajungând până la 3 g/zi, administrate în 4 prize; față de cloramfenicol au apărut rezistențe în Anglia, Mexic, Brazilia, Vietnam;
- ***Ampicilina*** administrată în doze de 100 mg/kgc/zi este inferioară cloramfenicolului;
- ***Cotrimoxazolul*** este superior ampicilinei, doza fiind de 2 x 2 tablete/zi;
- ***Fluorochinolonele*** au avantajul că realizează concentrații optime în intestin, macrofage, bilă și tractul urinar; tratamentul cu ciprofloxacină (timp de 10-14 zile) este foarte eficient, doze de 2 x 500 mg/zi per os sau intravenos și, de asemenea, rezultate bune au fost raportate cu ofloxacina 2 x 200 mg/zi per os sau intravenos 10 zile;
- ***Cefalosporinele:*** sunt eficiente cele de generația a III-a (cefriaxona, cefoperazona, cefotaxima și cefixima).

Tratamentul stării de purtător se efectuează în momentul de față cu chinolone (ciprofloxacina, ofloxacina) timp de 4-6 săptămâni.

Alte tratamente, necesare în anumite situații, sunt reprezentate în special de corticosteroizi. Aceștia au indicație în formele severe, toxice, cu iminență de șoc infecțios, encefalite, miocardite.

Perforația intestinală se tratează, de preferință, conservator. La antibioticele inițiale se pot adăuga și altele eficiente pe anaerobi și enterobacteriacee care pot cauza peritonita. Intervenția chirurgicală este o excepție.

Hemoragia intestinală se tratează cu transfuzii, soluții coloidale, hemostatice.

Febrele paratifoide

Febrele paratifoide se manifestă, din punct de vedere clinic, asemănător febrei tifoide (21), cu minime particularități. Sunt determinate de bacili paratifici A, B, C.

Febra paratifoidă A este cauzată de *Salmonella paratyphi A*. Este rar întâlnită în România, mai frecventă în țările Orientului (21). Rezervorul de infecție este reprezentat de om. Transmiterea este asemănătoare cu a febrei tifoide. Din punct de vedere morfologic, leziunile intestinale sunt mai rare și superficiale, motiv pentru care complicațiile digestive sunt excepționale.

Tabloul clinic al febrei paratifoide A se suprapune practic cu al febrei tifoide. În unele cazuri particulare, sindromul diareic este mai frecvent (19). Diagnosticul este realizat prin izolarea germenului prin aceleași metode ca în febra tifoidă. Din punct de vedere serologic, reacția Widal este pozitivă cu titruri ridicate de aglutinine față de *S. paratyphi A*.

Tratamentul este același ca în cazul febrei tifoide.

Febra paratifoidă B poate evolua cu unele particularități față de febra tifoidă. Incubația este mai scurtă. Debutul poate fi brusc. Erupția este mai bogată (21), sindromul diareic este mai pregnant. Evoluția bolii este mai scurtă ca a febrei tifoide, iar complicațiile sunt mai reduse. Diagnosticul se realizează prin aceleași metode bacteriologice și serologice ca pentru febra tifoidă. Reacția Widal este pozitivă, titrul aglutininelor atinge valori ridicate față de *S. paratyphi B*. Tratamentul etiologic se realizează cu aceleași antibiotice ca în cazul febrei tifoide.

Febra paratifoidă C se poate manifesta asemănător febrei tifoide, în jumătate din cazuri, dar cu tablou clinic mai sever, uneori cu icter și fenomene de encefalită (21). În febra paratifoidă C nu apar leziuni intestinale. În cealaltă jumătate evoluează ca formă septicemică severă, grevată de mortalitate ridicată. Tratamentul cu antibiotice în aceste cazuri trebuie efectuat conform sensibilității germenului. Eficiente sunt fluorochinolonele și cefalosporinele de generația a III-a.

Infecția cu *Yersinia*

Genul *Yersinia,* aparținând familiei *Enterobacteriaceae*, cuprinde un număr mare de specii dintre care doar 3 sunt patogene umane: *Y. pestis, Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis.*

Epidemiologie

Y. enterocolitica este o cauză relativ rară de enterocolită, o incidență mai mare fiind raportată în nordul Europei. O mare varietate de animale pot fi surse de infecție: rozătoare, porci, oi, vaci, cai, câini, pisici. Multe sunt purtătoare și excretoare asimptomatice de *Y. enterocolitica*, deși există și epizootii yersiniale. *Y. enterocolitica* a fost izolată și în apele de suprafață.

Transmiterea este fecal-orală, majoritatea infecțiilor provenind de la animale prin produsele lor (de obicei carne și lapte), chiar refrigerate (*yersinia* se multiplică și la 4°C).

Boala poate apărea la orice vârstă, iar cele mai multe cazuri apar în lunile reci ale anului.

Patogeneză. Morfopatologie

Y. enterocolitica posedă numeroși factori de virulență, caracteristică fiind exprimarea lor în funcție de temperatura ambiantă.

Y. enterocolitica posedă o endotoxină, precum și o enterotoxină termostabilă produsă numai la o temperatură sub 30°C, posibil implicată în toxiinfecțiile alimentare.

Sediul preferat al infecției este ileonul terminal unde celulele de tip M, așezate deasupra plăcilor Peyer sunt primele afectate, producându-se ulcerații ale mucoasei, microabcese și reacție inflamatorie intensă. *Yersinia* invadează plăcile Peyer producând leziuni necrotice, apoi ganglionii mezenterici determină tumefierea acestora și formarea de microabcese în regiunea medulară ganglionară.

Tablou clinic

Yersinia enterocolitica

Incubația este de 4-7 zile, maxim 10 zile. Copiii sub 5 ani sunt cel mai des afectați, prezentând de obicei o enterocolită cu diaree apoasă, febră și crampe abdominale. Uneori scaunele sunt sangvinolente. Boala e autolimitată, dar durează în medie 14 zile, excreția microorganismului continuând mai multe săptămâni după remiterea simptomatologiei.

Adolescenții și copiii mai mari au de obicei simptomele unei ileite terminale și/sau adenite mezenterice. Prezintă de obicei febră, dureri în cadranul inferior drept și leucocitoză, tablou clinic ce nu poate fi diferențiat de al unei apendicite acute deși, histologic, apendicele este neinflamat sau doar cu o ușoară reacție inflamatorie. Adenita mezenterică se remite spontan.

O serie de afecțiuni au fost corelate cu infecția cu *Y. enterocolitica* sugerând patogeneza autoimună: poliartrite, sindrom Reiter, eritem nodos, glomerulonefrită, boli tiroidiene.

Yersinia pseudotuberculosis

Cea mai întâlnită entitate clinică produsă de *Y. pseudotuberculosis* este adenita mezenterică manifestată prin febră, durere în cadranul abdominal inferior drept și leucocitoză, uneori existând și vărsături și diaree. Fiind imposibil de diferențiat clinic de o apendicită acută, se execută de obicei laparatomia, care nu evidențiază inflamația apendicelui, ci a ganglionilor mezenterici și eventual a ileonului terminal.

Diagnostic

Yersinia se identifică uzual prin examen bacteriologic sau teste serologice. Probele necesare depind de sindroamele clinice existente sau suspectate la un anumit bolnav. Pe lângă materiile fecale pot fi recoltate: sânge, ganglioni mezenterici, lichid peritoneal, LCR etc. – în funcție de sediile presupuselor abcese.

Tratament

Enterita și adenita mezenterică yersiniale, necomplicate, sunt autolimitate și în mod obișnuit nu necesită tratament antibiotic, punându-se accent pe tratamentul patogenetic și simptomatic.

Septicemia produsă de *Yersinia* este grevată de o mortalitate crescută (50% în cea produsă de *Y. enterocolitica* și 75% în cea produsă de *Y. pseudotuberculosis*), având indicație de tratament antibiotic. *Y. enterocolitica* este sensibilă la fluorochinolone, cefalosporine de generația a III-a, aminoglicozide, trimetoprim/sulfametoxazol, imipenem și rezistentă (prin betalactamaze) la peniciline și cefalosporine de generația I-a. *Y. pseudotuberculosis* este sensibilă la ampicilină, tetracicline, cloramfenicol, cefalosporine, aminoglicozide, fluorochinolone. Durata tratamentului antibiotic, în determinările extraintestinale, este de cel puțin 3 săptămâni.

Infecția cu speciile *Vibrio*

Familia *Vibrionaceae* include, printre altele, vibrionii și microorganismele din genul *Aeromonas* și *Plesiomonas*, cu rol patogen pentru om.

Vibrionii sunt microorganismele cele mai comune care pot fi găsite în apele de suprafață – dulci sau sărate – din întreaga lume. Sunt bacili gram-negativi drepți sau încurbați, mobili, aerobi sau, facultativ, anaerobi. S-au identificat 11 specii patogene de vibrioni: *V. cholerae, V. parahaemophilicus, V. mimicus, V. fluvialis, V. vulnificus, V. furnisii, V. hollisae, V. alginolyticus, V. damsela, V. metschnikovii, V. cincinatiensis*. Dintre aceștia, 7 specii produc gastroenterită: *V. cholerae, V. parahaemophilicus, V. mimicus, V. fluvialis, V. vulnificus, V. furnisii și V. hollisae*. Cei mai frecvent implicați sunt *V. cholerae* și *V. parahaemophylicus*.

V. cholerae este în mod cert cel mai important membru al familiei, fiind agentul etiologic al holerei, boală care a însoțit omul de-a lungul întregii sale istorii.

Holera

V. cholerae sunt bacili gram-negativi aerobi sau, facultativ, anaerobi, scurți, încurbați în formă de virgulă, foarte mobili, având un singur flagel polar. Este bine cunoscută proprietatea sa de a secreta o enterotoxină (toxina holerică), holera fiind prototipul patogenetic al diareei secretorii. Toxina nu este însă singurul factor de virulență al vibrionilor holerici, pentru că aceștia mai pot poseda 2 tipuri de pili de colonizare, precum și alte 2 toxine identificate cu rol încă incert în patogeneză. De asemenea, flagelul – ca substrat al motilității – este considerat factor de virulență.

Pe baza antigenului somatic O (ag-O), vibrionii holerici s-au împărțit în peste 70 de serogrupuri diferite. Serogrupurile O1 și O139 sunt cele mai importante, deoarece sunt singurele ce pot determina pandemii de holeră (22).

Serogrupul O1 este împărțit în 3 serotipuri: Ogawa, Inaba și Hikojima. Fiecare serotip se poate împărți la rîndul lui în 2 biotipuri: clasic și El Tor, cu unele proprietăți microbiologice, patogenetice, imunologice, dar și clinice și epidemiologice diferite.

Epidemiologie

Holera își menține și în prezent importanța în patologia umană prin capacitatea ei de răspândire rapidă și extensivă în cursul epidemiilor. Acum, se estimează că în lume incidența holerei este de 6 milioane de cazuri anual. Din 1817 au existat 7 pandemii mondiale, din care ultima este încă în desfășurare.

Se poate manifesta endemic, producând îmbolnăviri regulate în anumite areale unde există elemente favorabile persistenței și transmiterii vibrionului holeric. Periodic produce epidemii în zonele neendemice în care populația este naivă imunologic față de agentul etiologic.

Sursa de vibrion holeric e reprezentată în primul rând de persoanele infectate la care boala este sau nu manifestată clinic și de persoanele convalescente. Biotipul El Tor are avantajul epidemiologic de a determina mai multe infecții asimptomatice și un portaj mai îndelungat.

Persistența vibrionilor holerici în mediu este o caracteristică a zonelor endemice.

Nu se cunoaște vreun rezervor animal al vibrionului holeric, dar s-a demonstrat clar transmiterea lui prin intermediul animalelor marine, în special crustacee și moluște.

Transmiterea principală se realizează prin apă contaminată cu fecalele purtătorilor de vibrion holeric. De asemenea, vehicule importante sunt și alimentele contaminate, mai ales produse marine consumate după o insuficientă preparare termică. Consumul acestor „fructe de mare" este modalitatea principală prin care apar cazuri de holeră în țările dezvoltate. Prin exportul unor produse

alimentare marine contaminate se pot induce cazuri sporadice la distanță.

Apariția regulată a cazurilor de holeră în zonele endemice se asociază de obicei cu suprapopularea, igiena precară și rezervele de apă potabilă deficitare, în paralel cu existența unor ape de suprafață utilizate atât pentru igiena personală, cât și ca sursă de apă potabilă.

Patogeneză

Pentru a produce holera, vibrionii holerici ingerați trebuie să fie într-un număr suficient de mare pentru a învinge aciditatea gastrică, urmând apoi etapele colonizării intestinale și secreției toxinei holerice care e răspunzătoare de toate efectele bolii.

Doza infectantă este în funcție de aciditatea și motilitatea gastrică. Pe voluntari s-a stabilit inoculul necesar la 10^6 germeni, dar în realitate este probabil să fie mai mic. Riscul de îmbolnăvire crește odată cu scăderea acidității gastrice care apare la cei cu aclorhidrie, rezecție gastrică sau în urma administrării unor medicamente (antiacide, antagoniști ai receptorilor H_2, inhibitori ai pompei de protoni etc.).

Efectul patogenetic caracteristic – intensa secreție de electroliți și apă la nivel intestinal – se exercită maxim la nivelul duodenului și jejunului, deși vibrionul holeric colonizează întreg intestinul. Colonizarea se realizează în primul rînd prin intermediul pililor, dar s-au descris și alți factori importanți: motilitatea, chemotactismul, o protează denumită anterior lectina holerei, diverse hemaglutinine și un factor accesor de colonizare. S-au descris 2 tipuri de pili: unii manososensibili, hemaglutinanți și alții coreglați cu toxina holerică, a căror sinteză este reglată în paralel cu a toxinei holerice. De altfel, și alți factori presupuși a avea rol virulent, împreună cu pilii coreglați cu toxina holerică și toxina holerică, sunt toți exprimați ca factori de virulență într-un mod coordonat. După fixare pe celulele intestinale, vibrionul holeric secretă enterotoxina specifică. Aceasta este constituită dintr-o subunitate A, așezată central și 5 subunități B care o înconjoară. Subunitățile B se fixează pe receptorii specifici aflați pe suprafața celulelor intestinale, ce sunt reprezentați de o glicolipidă, gangliozidul GM-1. Fixarea subunităților B pe suprafața celulei intestinale este urmată de pătrunderea subunității A în celulă. Ea induce enzimatic transferul ADP-ribazei din NAD-ul citosolic pe o proteină (Ns), localizată în membrana plasmatică, care reglează sistemul adenilat-ciclazei. Adenilat-ciclaza, activată ireversibil determină – prin degradarea ATP în cAMP – creșterea masivă a concentrației celulare a cAMP, ceea ce va duce la scăderea drastică a capacității absorbtive a celulei intestinale în paralel cu creșterea eliminărilor ionilor de Cl^- și HCO_3^- în lumenul intestinal. Absorbția scăzută a ionilor de Na^+ și excreția ionilor de Cl^- și HCO_3^- va duce la acumularea de NaCl și HCO_3^- în lumenul intestinal care vor atrage pasiv apa.

Astfel, inițial, fluidul din lumenul intestinal este un filtrat izoton al serului sangvin (23). Ulterior, în funcție de cantitatea de lichid secretat și de motilitatea intestinală, au loc schimburi electrolitice care vor modifica compoziția fluidului eliminat. Când volumul lichidului secretat este mare, depășește capacitatea absorbtivă a colonului rezultând diareea. Diareea este apoasă, caracteristic abundentă, comparată cu zeama de orez întrucât sunt prezente și flocoane de mucus (prin colonizarea și a celulelor intestinale producătoare de mucus, toxina holerică având și efectul stimulării producției de mucus).

Vibrionul holeric este total neinvaziv. Histologic, nu există semne de afectare a epiteliului intestinal și nici inflamație mucoasă. În lipsa inflamației, lichidul secretat nu va conține proteine exsudate sau leucocite.

Toate manifestările clinice și complicațiile holerei sunt cauzate de pierderi masive de apă și electroliți care induc deshidratare, de obicei, gravă, adesea ireversibilă. Un adult poate pierde într-o oră peste 1 litru de apă împreună cu electroliții aferenți, iar la copii pierderile pot fi de peste 10 ml/kg/oră. Ca efect al deshidratării se produce hipovolemia (și hemoconcentrația) care frecvent ajunge în stadiul de șoc hipovolemic. Eliminările de bicarbonat și șocul induc acidoza metabolică. Dacă nu se intervine la timp, șocul devine ireversibil și produce decesul bolnavului. În paralel cu pierderea apei are loc și o eliminare masivă de electroliți dintre care potasiul este cel mai important, hipopotasemia fiind frecvent cauza a numeroase manifestări clinice, ca și a decesului în unele cazuri.

Tablou clinic

Incubația durează în medie 24-48 de ore, debutul bolii fiind brusc.

Primul simptom este adesea o stare de plenitudine abdominală și borborisme, fiind datorat accentuării bruște a peristaltismului intestinal. Este urmat rapid de eliminarea primelor scaune diareice, la început fecaloide apoi tipice holerei, constituite dintr-un lichid tulbure, de culoare gri, nebilios, fără sânge, cu flocoane de mucus (comparat de aceea cu zeama de orez), fiind inodor sau având un miros dulceag, de pește. Diareea este însoțită frecvent de vărsături, mai ales la debutul bolii. Boala evoluează fără febră și, în general, fără dureri abdominale. Durerile abdominale, când există, se datorează tulburărilor electrolitice secundare bolii și nu direct procesului infecțios.

În ansamblu, holera este o boală gravă, cea mai gravă dintre bolile diareice infecțioase. Severitatea ei variază în funcție de frecvența și volumul scaunelor apoase, deci de volumul pierderilor de lichid izoton. Majoritatea simptomelor și semnelor bolii, ca și a complicațiilor se datorează pierderilor hidroelectrolitice. Spectrul de gravitate al bolii este foarte larg, de la infecție asimptomatică sau o diaree ușoară la forme fulminante cu pierderi hidroelectrolitice masive și colaps circulator urmat de deces în câteva ore. Într-o formă medie de holeră, un bolnav anterior sănătos, netratat, ajunge la șoc în 4-12 ore și poate deceda după 18 ore de la debutul bolii. În holera severă, un bolnav poate ajunge în șoc în o oră și deceda după 2-3 ore, în lipsa tratamentului adecvat. Pierderile lichidiene se ridică de obicei în cazurile severe la peste 250 ml/kg, un bolnav putând pierde – teoretic – în 4-7 zile o masă de lichide egală cu greutatea sa corporală.

Estimarea volumului lichidian pierdut permite aprecierea severității bolii și a cantității de lichide și electroliți necesari reechilibrării hidroelectrolitice a bolnavului. Pierderi de lichide între 3-5% din greutatea corporală nu sunt manifeste decât prin senzația de sete. Pierderi lichidiene între 5-8% din greutatea corporală se manifestă prin astenie, diminuarea turgorului cutanat, hipotensiune posturală și tahicardie. Pierderi lichidiene de peste 10% din greutatea corporală sunt urmate de prăbușirea tensiunii arteriale sistolice, puls filiform sau imperceptibil, oligurie, înfundarea ochilor în orbite, alterarea variată a senzoriului până la starea de comă. Un semn important la sugar este deprimarea fontanelei. La copii există de obicei posibilitatea apariției convulsiilor, secundare diselectrolitemiei și hipoglicemiei.

Pierderile hidroelectrolitice, în funcție de severitatea lor pot induce alterarea unor probe de laborator. De obicei, sunt prezente hemoconcentrația, niveluri crescute ale ureei și creatininei serice și scăzute ale pH-ului sangvin și bicarbonatului seric.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Complicațiile holerei sunt datorate dezechilibrului între pierderile masive hidroelectrolitice și posibilităților de înlocuire în timp util, mai vulnerabile fiind vârstele extreme și persoanele cu tare organice.

Insuficiența circulatorie este consecința unei deshidratări severe induse de pierderile masive hidroelectrolitice. Sunt mai afectate grupele de vârstă extreme și bolnavii tarați prin diverse boli preexistente. Deshidratarea severă și șocul induc adesea decompensări ale bolilor preexistente (mai ales cardiace), dar și multe consecințe survenite la persoane anterior sănătoase.

Insuficiența renală acută se datorează fie hipovolemiei, fie necrozei tubulare secundare șocului, sau ambelor. De obicei, aceasta e reversibilă odată cu corectarea pierderilor hidroelectrolitice, dar uneori e necesară dializa. În prezența insuficienței renale se impune monitorizarea atentă a potasemiei și a cantităților de potasiu administrate.

Hipopotasemia este frecventă dacă ritmul administrării de potasiu este sub cel al eliminărilor enterale, în prezența unei funcții renale normale. În prezența acidozei, potasemia apare adesea în limite normale, dar scade brusc odată cu corectarea acidozei. Hipopotasemia poate induce, în funcție de severitate, aritmii cardiace, retenție urinară prin pareză vezicală, distensie abdominală și ileus prin pareză intestinală.

Cholera sicca este o formă particulară de holeră caracterizată prin prezența ileusului care determină acumularea intestinală a lichidului secretat, ducând la distensie abdominală masivă și șoc, în lipsa diareei. Este adesea interpretată ca o urgență chirurgicală, dar intervenția chirurgicală este dezastruoasă. Tratamentul eficient este cel de reechilibrare hidroelectrolitică.

Edemul pulmonar poate apărea din cauza suprahidratării parenterale.

Hipoglicemia este frecventă, dar e de obicei moderată. La copii poate induce convulsii, necesitând administrarea unui bolus de glucoză.

Avortul și nașterea prematură par a fi consecințele insuficienței circulatorii placentare, deoarece riscul e semnificativ redus de rehidratarea corespunzătoare.

Holera la adulții tratați corespunzător are o rată de mortalitate apropiată de zero. La copii, datorită posibilităților tehnice mai dificile de reechilibrare hidroelectrolitică, mortalitatea poate ajunge la 1-2% în prezența unui tratament adecvat (24).

Diagnostic

Diagnosticul de holeră se suspectează pe baza unor elemente clinice și epidemiologice.

Clinic, suspiciunea de holeră se bazează pe prezența unei diarei apoase, fără celule inflamatorii, fără febră sau dureri abdominale deosebite.

Argumentele epidemiologice sunt: reședința sau călătoria într-o zonă endemică sau epidemică sau eventual consumul de produse marine (mai ales crustacee și moluște) ce provin din astfel de zone.

Precizarea diagnosticului cert de holeră aparține laboratorului de microbiologie. Motilitatea caracteristică a vibrionilor holerici din fecale poate fi evidențiată la un microscop cu fond întunecat. Cultivarea pe medii de cultură urmată de metodele de identificare ale vibrionului holeric sunt procedeele diagnostice de bază ale holerei. Pentru însămânțare se pot utiliza probe de materii fecale sau recoltarea se poate face prin tamponament rectal.

După identificare, efectuarea antibiogramei este de obicei necesară ținând cont de răspândirea rezistenței la antibiotice a tulpinilor de vibrion holeric. De altfel, într-un context epidemic, la bolnavii cu tablou clinic sugestiv pentru holeră nu ar fi necesară cultivarea vibrionului holeric dacă antibiograma nu ar fi utilă.

Tratament

Este alcătuit din două componente: reechilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică și tratamentul etiologic.

Terapia patogenetică ce urmărește înlocuirea promptă a pierderilor hidroelectrolitice este esențială și salvatoare pentru bolnav și trebuie aplicată fără întârziere, în concordanță cu volumul pierdut și cu ritmul pierderilor hidroelectrolitice.

Tratamentul antibiotic deși nu esențial, este util pentru că reduce volumul și durata diareei și determină eliminarea mai rapidă a vibrionului holeric din fecale. Rezistența la antibiotice a vibrionului holeric este adesea largă, necesitând de aceea efectuarea antibiogramei. Antibioticele în general eficiente sunt: trimetoprim/sulfametoxazol, fluorochinolone, acid nalidixic, cloramfenicol, furazolidon, doxiciclină. La adulți este de obicei suficientă administrarea unei singure doze de 300 mg de doxiciclină sau 2 g de tetraciclină sau 1g de ciprofloxacină sau se administrează un tratament antibiotic timp de 3 zile, cele mai uzuale fiind cu tetraciclină (4x500 mg/zi), furazolidon (4x100 mg/zi), trimetoprim/sulfametoxazol (2x160 mg/800 mg). La gravide se preferă tratamentul cu furazolidon 4 x 100 mg/zi timp de 3 zile. La copii se va evita utilizarea chinolonelor și tetraciclinelor, de obicei fiind util și dezirabil trimetoprim/sulfametoxazolul administrat în doză de 10 mg/kg/zi trimetoprim + 50 mg/kg/zi sulfametoxazol, timp de 3 zile.

Profilaxie

Elementele esențiale ale prevenirii holerei sunt asigurarea potabilității apei și menținerea unei bune igiene personale și colective, împreună cu o educație sanitară eficientă.

Prevenirea holerei la persoanele ce călătoresc în zonele endemice sau epidemice se poate realiza prin metode ce vizează împiedicarea transmiterii bolii (consumul de apă garantat potabilă sau în prealabil fiartă, evitarea consumului de alimente insuficient preparate termic, mai ales moluște, menținerea unei igiene riguroase, în special spălarea repetată a mâinilor) și imunizarea. În prezent există vaccinuri orale (cu germeni omorâți și cu germeni vii atenuați) care realizează o protecție bună pentru câțiva ani (23).

Alte specii de *Vibrio* patogene intestinale sunt: vibrionii holerici non-O1, *Vibrio mimicus, Vibrio parahaemolyticus, V. vulnificus, V. fluvialis, V. hollisae, V. furnissi.* Produc gastroenterite manifestate în principal prin diaree apoasă asemănătoare holerei.

Infecțiile cu *Aeromonas*

Aeromonadele fac parte din familia *Vibrionaceae,* fiind bacili gram-negativi aerobi, facultativ anaerobi, nesporulați, mobili. S-au grupat în 4 specii: *A. hydrophila, A. sobria, A. caniae* și *A. salmonicida*, primele trei fiind patogeni umani.

Nu există un sindrom diareic tipic pentru *Aeromonas.* Poate apărea diaree acută apoasă, adesea holeriformă, dar și diaree mucosangvinolentă sau diaree persistentă (cu durată de peste 2 săptămâni).

Diagnosticul este bacteriologic, *Aeromonas* putând fi identificată prin teste biochimice după cultivarea pe mediile enterice uzuale, de preferință MacConkey.

Aeromonas este sensibil la tetracicline și, de obicei, la chinolone, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, aminoglicozide (cu excepția streptomicinei), cefalosporine de generația a III-a etc. Nu s-a stabilit rolul tratamentului antibiotic în boala diareică produsă de *Aeromonas*.

Infecțiile produse de *Plesiomonas shigelloides*

P. shigelloides este un bacil gram-negativ, mobil, aparținând familiei *Vibrionaceae.* Transmiterea bolii se realizează de obicei prin consumul apei sau alimentelor contaminate (produse marine ca moluște și crustacee, carne de pui etc.) sau prin contact cu animalele excretoare de *P. shigelloides*. Este și una din cauzele diareei călătorilor.

Patogeneza bolii este neclară, deși există unele date care atestă invazivitatea asemănătoare *shigellei* (deși testul Sereny este întotdeauna negativ), precum și producerea unor enterotoxine termostabile și termolabile asemănătoare toxinei holerice (13).

P. shigelloides ce produce o gastroenterită afectează atât copiii, cât și adulții, manifestându-se prin crampe abdominale, vărsături, febră și diaree mucosangvinolentă. Netratată boala durează în medie 11 zile (limite 1-14 zile).

Diagnosticul se stabilește prin identificarea microorganismului după cultivarea pe mediile enterice obișnuite.

P. shigelloides este sensibil la trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclină, cloramfenicol, cefalosporine de generația a III-a, fluorochinolone, dar din cauza răspândirii largi a rezistenței la antibiotice este necesară efectuarea antibiogramei.

Gastroenteritele virale

Din 1972, de când s-a confirmat implicarea virusurilor în etiologia bolii diareice acute, datele acumulate demonstrează importanța fenomenului. Se pot manifesta endemic sau epidemic, producând de obicei un sindrom diareic moderat, autolimitat și de scurtă durată. Mai bine documentată este implicarea rotavirusurilor de grup A și a virusului Norwalk, dar e demonstrată sau suspectată și participarea altor calicivirusuri (în afara virusului Norwalk), astrovirusurilor, adenovirusurilor enterale tip 40 și 41, coronavirusurilor enterice, rotavirusurilor non-grup A și cu siguranță vor fi și altele.

Gastroenteritele produse de Rotavirusuri

Sunt virusuri ARN, din familia *Reoviridae* având un aspect caracteristic (de roată) fapt care le-a atras și denumirea. Sunt clasificate în 5 serogrupuri notate cu A-E și 14 serotipuri (în funcție de antigenul capsidar V7). Sunt larg răspândite la om și animale, serogrupul A fiind cel mai implicat în îmbolnăvirile umane. Sunt rezistente în mediul extern, supraviețuind la îngheț, pH între 3-10 și la multe dintre dezinfectantele obișnuite.

Epidemiologie

Rotavirusurile produc caracteristic cazuri sporadice de gastroenterită, afectând în principal copiii mici, cel mai des grupa de vârstă 6-24 luni.

Sursa de infecție este umană, fiind reprezentată de persoanele infectate simptomatic sau nu, și purtătorii convalescenți. În principal, transmiterea este de la persoană la persoană prin mecanism fecal-oral.

Copiii până la 2 ani fac de obicei o boală manifestă. În context familial sau în alte colectivități ei transmit infecția și adulților sau copiilor mai mari care dezvoltă de obicei o infecție subclinică.

În climatul temperat cazurile apar de obicei în lunile reci ale anului, dar în clima tropicală survin tot timpul anului.

Patogeneză

Rotavirusurile infectează și se multiplică în celulele epiteliale ale mucoasei intestinului subțire proximal, determinând distrugerea acestora. Printr-o mare capacitate regenerativă, enterocitele distruse sunt înlocuite cu celule imature având o funcție absorbtivă parțială și insuficientă. Astfel sunt afectate în principal absorbția intestinală a sodiului, apei și carbohidraților, dar și a celorlalte principii alimentare, fenomen ce induce o diaree osmotică.

Sunt afectate și alte etaje ale tubului digestiv. Funcția secretorie gastrică este normală, dar evacuarea e întârziată, explicând greturile și vărsăturile frecvente. În cazurile grave, colonul este afectat similar cu intestinul subțire.

Morfopatologie

Leziunea histologică caracteristică este atrofierea vilozităților intestinale cu scăderea numărului și dezorganizarea structurii microvililor. Criptele sunt hipertrofiate și este prezent infiltratul inflamator mononuclear în *lamina propria.* Rotavirusurile se pot detecta pe suprafața epiteliului intestinului subțire.

Tablou clinic

Incubația durează 48-72 de ore. Gastroenterita rotavirală poate îmbrăca o mare varietate de forme clinice, de la forme asimptomatice sau forme ușoare și moderate până la forme severe, grevate de mortalitate ridicată. Copiii sunt cei mai afectați, adulții fac de obicei o infecție subclinică.

Debutul este brusc și, de obicei, cu vărsături urmate de diaree. Diareea este apoasă, abundentă

și adesea mucoasă sau steatoreică, de culoare galben-verzuie sau maronie, consecința caracterului osmotic. Hematiile și leucocitele apar rar în fecale. Deshidratarea este prezentă în mod obișnuit, fiind frecvent severă. De altfel, diareea rotavirală este o cauză mai frecventă de deshidratare severă decât cea produsă de alți patogeni enterali (în afara zonelor endemice de holeră). Din cazurile de deces prin boală diareică acută în lume, aproximativ o cincime este produsă de rotavirusuri.

Febra este inconstantă, când apare este de obicei moderată deși depășește uneori 39^0C. Crampele abdominale completează uneori tabloul clinic.

Sunt cazuri care pe lângă simptomele digestive prezintă și afectare extradigestivă, de obicei manifestată ca faringită acută sau otită medie, deși nu s-a reușit izolarea rotavirusurilor în căile respiratorii.

Boala diareică durează de obicei între 2-6 zile, este autolimitată, rezolvându-se spontan, deși există și recidive.

Diagnostic

Diagnosticul cert se stabilește pe baza identificării rotavirusurilor sau a antigenelor lor în materiile fecale. Identificarea prin microscopie electronică sau imun-electronomicroscopie sunt metode disponibile de obicei laboratoarelor de referință. Uzual, diagnosticul etiologic se stabilește prin teste imunologice comerciale (de obicei prin ELISA) care identifică rapid antigenele rotavirale din materiile fecale.

Tratament

În lipsa existenței unei terapii specifice, reechilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică are rolul central. În mod obișnuit se realizează pe cale orală, calea parenterală fiind necesară numai în deshidratările severe sau în prezența vărsăturilor. Unele studii au constatat un efect benefic al laptelui uman, prin conținutul său în anticorpi, în tratamentul diareei rotavirale a copiilor imunodeprimați, dar nu a avut efect în cazul copiilor imunocompetenți.

Profilaxie

Măsurile standard de combatere a transmiterii bolilor digestive – respectiv spălatul mâinilor, consumul apei potabile și a alimentelor corect gătite etc. – nu au prevenit infecțiile rotavirale, după cum demonstrează numărul mare de cazuri apărute în țările cu standard economic ridicat. Există în experimentare un vaccin oral rotaviral promițător care conține antigene ale celor 4 serotipuri importante de rotavirusuri.

Infecția cu virusurile Norwalk și cu alte calicivirusuri

Virusul Norwalk, aparținând calicivirusurilor, este un agent important al gastroenteritelor virale. Este un virus cu ARN, cu dimensiunea de 27 nm, de formă rotundă.

Epidemiologie

Spre deosebire de rotavirusuri, gastroenteritele determinate de virusul Norwalk afectează de obicei epidemic copiii mai mari și adulții, indiferent de sezon. Este răspîndit în toată lumea. Transmiterea este în principal fecal-orală, dar se suspectează și o transmitere de tip respirator prin aerosoli. Epidemiile apar în principal în comunități (școli, tabere, vapoare de croazieră, creșe etc.) de obicei prin consum de apă contaminată sau prin îmbăierea în ape contaminate. Prin mâini murdare apar cazuri secundare, de obicei familiale. Alimentele sunt un alt vector posibil în transmiterea infecției, implicate fiind mai ales stridiile sau salatele.

Patogeneză. Morfopatologie

Sunt aproape identice cu cele ale gastroenteritei rotavirale. Spre deosebire de infecția rotavirală, virusul Norwalk nu s-a identificat la nivelul celulelor epitelului intestinal deși acestea suferă modificări vizibile (vacuolizări).

Tablou clinic

Incubația este de 24-48 de ore. Boala, cel mai des manifestată epidemic, debutează brusc fie cu vărsături (vărsăturile sunt mai frecvente la copiii mici), fie cu diaree. Diareea este apoasă, niciodată sangvinolentă. Adesea este însoțită de febră moderată, crampe abdominale, cefalee, mialgii. Destul de caracteristică este alterarea stării generale.

Durata bolii este scurtă, de obicei de 1-2 zile, după care se remite spontan. Marea majoritate a îmbolnăvirilor este reprezentată de formele ușoare și medii, care în mod obișnuit nu necesită spitalizare.

Diagnostic

O gastroenterită în context epidemic, cu diaree apoasă, fără celule inflamatorii și fără izolarea unui agent patogen bacterian ridică suspiciunea etiologiei cu virusul Norwalk sau Norwalk-like.

Diagnosticul cert se stabilește prin identificarea virusului în fecale sau vărsături cu ajutorul imun-electronomicroscopiei, identificarea antigenelor virale cu ajutorul unor tehnici imune (ELISA, teste radioimune). O metodă disponibilă este dozarea titrului de anticorpi serici, o creștere de peste 4 ori a titrului de anticorpi în dinamică stabilind diagnosticul.

Tratament și profilaxie

Nu există tratament etiologic, accentul fiind pus pe tratamentul patogenetic – combaterea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice – și simptomatic.

Alte gastroenterite virale

Adenovirusurile enterice serotipurile 40 și 41 pot determina gastroenterite mai ales la sugari și copiii mici. Diagnosticul etiologic se stabilește cu ajutorul testului ELISA prin care se evidențiază antigenele virale specifice în materiile fecale.

Rotavirusurile non-A, mai ales B și C, pot determina boli diareice la om și animale.

Astrovirusurile par a fi cauze frecvente ale bolii diareice acute a copiilor.

Coronavirusurile enterice au fost identificate frecvent în fecalele umane, dar e neclară legătura lor cu sindromul diareic.

Bibliografie

1. Finegold SM, Attebery HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora: Comparison of Japanese and American diets. Am J Clin Nutr 1974; 27:1456-1469.

2. Stringer MF, Watson GN, Gilbert RJ et al. Fecal carriage of *Clostridium perfringens.* J Hyg 1985; 95:277-288.

3. Gorbach SL, Menda KB, Thadepalli H, Keith L. Anaerobic microflora of the cervix in healthy women. Am J Obstet Gynecol 1973;123:1053-1055.

4. Bartlett JG, Onderdonk AB, Drude E et al. Quantitative bacteriology of the vaginal flora. J Infect Dis 1977; 136: 271-277.

5. Smith LDS, Gardner VM. Vegetative cells of *Clostridium perfringens* in soil. J Bacteriol 1949; 58: 407-408.

6. Shandera WX, Tacker CO, Blake PA. Food poisoning due to *Clostridium perfringens* in the United States. J Infect Dis 1983;147:167-170.

7. Finegold SM. Anaerobic Bacteria in Human Disease. New York, Academic Press, 1977; 511-512.

8. Skjelkvale R, Uemura R. Experimental diarrhoea in human volunteers following oral administration of *Clostridium perfringens* enterotoxin. J Appl Bacteriol 1977; 43: 281-286.

9. Harmon SM, Kautter DA. Evaluation of a reverse passive latex agglutination test kit for *Clostridium perfringens* enterotoxin. J Food Prot 1986; 49: 523-527.

10. Lawrence G, Shann F, Freestone DS, Walker PD. Prevention of necrotising enteritis in Papua, New Guinea by active immunisation. Lancet 1979;1: 227-230.

11. Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4rd edition, Churchill-Livingstone, 1995; 1850-1860.

12. Armstrong D, Cohen J. Infectious Diseases, Harcourt Publishers Ltd, 1999, Section 2, 35. 1-35.11.

13. Yamada T, Alpers D, Owyang C. Gastroenterology. Electronic Reference and Review. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, Chapter 70.

14. Fauci AS, Lane CH. Harrison's Principles of Internal Medicine. London. McGraw Hill Book Company, 1998; 796-801.

15. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, W.B. Saunders Company 1998; 712-721.

16. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, W.B. Saunders Company 1998; 760-768.

17. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, W.B. Saunders Company 1998; 1796-1803.

18. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, W.B. Saunders Company 1998; 699-712.

19. Woodruff AW, Wright SG. Infectious and Tropical Diseases. Ed.Wright 1987; 103-120.

20. Voiculescu M. Boli Infecțioase, vol.II, Ed. Medicală 1990; 438-456.

21. Voiculescu M. Boli Infecțioase, vol.II, Ed. Medicală 1990; 457-460.

22. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, W.B. Saunders Company 1998; 1816-1819.

23. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, W.B. Saunders Company 1998; 738-748.

24. Hoeprich PD, Jordan MC. Infectious Diseases, J.B. Lippincott Company 1989; 724-729.

BOLI INTESTINALE CRONICE DE CAUZĂ INFECȚIOASĂ

SPRUE TROPICAL

Mircea Diculescu

Cadru nosologic

Sprue tropical este o afecțiune cronică a intestinului subțire, probabil de origine bacteriană, caracterizată prin diaree și sindrom de malabsorbție, apărute îndeosebi în condiții de climat tropical. În accepțiunea *Wellcome Trust Collaborative Study* publicat în 1971 și completat de Baker și Mathan, sprue tropical se definește ca un sindrom de malabsorbție intestinală a uneia sau mai multor substanțe, apărut la localnicii sau călătorii în anumite regiuni de la tropice, dar la care au fost excluse toate cauzele cunoscute (1).

Sprue tropical se încadrează între afecțiunile diareice și malabsorbtive tropicale, alături de malabsorbțiile tropicale specifice. Dintre acestea enumerăm: diareea infecțioasă cu germeni cunoscuți (bacterii, virusuri, protozoare, viermi), boala celiacă la pacienții nativi din India (rarisim), limfoamele intestinale (boala imunoproliferativă a intestinului subțire și limfomul primitiv al intestinului subțire), malabsorbțiile din sindroamele de malnutriție severe, hipolactazia primară (deficit de lactază), malabsorbția tropicală nespecifică și enteropatia tropicală (2).

Prima descriere tipică a sprue tropical a fost efectuată în insulele Barbados în anul 1759 de William Hillary. Afecțiunea a început să fie tot mai des menționată în perioada colonizării Indiei de către britanici și a Indochinei de către francezi. În secolul XIX și la începutul secolului XX au apărut tot mai multe date referitoare la populațiile din Caraibe. Primul care presupune că leziunea primară este situată la nivelul intestinului subțire este Sir Philip Manson-Bahr în 1924, fapt confirmat de primele endobiopsii jejunale în deceniul 5 (3). Ulterior, Cook a constatat faptul că sprue tropical apare frecvent după un episod diareic acut urmat de colonizare colonică cu germeni aerobi și anaerobi.

Există date în literatură care sugerează existența acestei afecțiuni încă din cele mai vechi timpuri, chiar cu 600 de ani înaintea erei noastre (2).

Etiologie

La ora actuală nu se cunosc suficiente date despre agentul (agenții) etiologic al sprue tropical.

O certitudine pare să fie actualmente relația cu germeni enterali, de cele mai multe ori multiple microorganisme. Se pare că aceste bacterii sunt coliforme (4).

Dintre cele mai frecvente bacterii identificate la subiecți cu sprue tropical sunt citate în ordine descrescătoare a frecvenței: *Klebsiella pneumonie, Enterobacter cloacae* și *Escherichia coli,* dar nu există dovezi certe că acestea ar fi agenții etiologici (5).

Au mai fost incriminate și virusuri enterotrope sau chiar combinații de virusuri și de bacterii (6).

Cea mai clară dovadă că agentul etiologic ar trebui să fie un microorganism (respectiv o bacterie) este faptul că administrarea de antibiotice determină vindecarea afecțiunii cu remisiunea sindromului de malabsorbție.

Argumentele epidemiologice pot fi și ele importante în descifrarea agenților incriminabili în etiologia sprue tropical.

Repartiția geografică a acestei boli este în ordinea descrescătoare a frecvenței: subcontinentul Indian, Insulele Caraibe (Puerto Rico, Haiti, Republica Dominicană, Cuba), America de Sud (regiunile tropicale, de exemplu Columbia și Venezuela). Mai rar afecțiunea este întâlnită în Filipine, Burma sau în Africa de Sud, Zimbabwe și Nigeria (7).

Sunt citate cazuri și în alte zone, de exemplu în Egipt (8).

Este interesant de menționat faptul că distribuția afecțiunii poate fi geografic parcelară, alternând în aceeași arie geografică zone cu endemicitate crescută și zone cu endemicitate scăzută. Astfel, un studiu efectuat în Tanzania nu amintea nici un caz citat pe o perioadă de 20 de ani (1979-1998), deși în țări învecinate (Zimbabwe sau Namibia) au existat cazuri relativ frecvent raportate (9).

Vârsta de electie nu este definită, afecțiunea interesând de obicei adulții, dar poate surveni la orice vârstă.

De cele mai multe ori sunt descrise cazuri sporadice, dar au fost citate în literatură epidemii, de exemplu la sătenii din sudul Indiei, în rândul forțelor britanice din al doilea război mondial în Burma (10), Malayezia, Hong Kong sau la militarii americani din Filipine (11) tot în al doilea război mondial sau în Vietnam în timpul anilor 1960.

Este ciudat faptul că deși interesează doar zone tropicale, afecțiunea nu este legată de anotimpul ploios sau secetos ce caracterizează climatul de acolo (12).

De asemenea, este demn de remarcat faptul că, practic, nu afectează niciodată călători ce fac voiaje scurte în regiunile respective. Se pare că, de obicei, nonnativii trebuie să stea cel puțin săptămâni dacă nu chiar luni în regiunile endemice pentru ca boala să apară. Se presupune că apariția rară printre nelocalnici (respectiv subiecți din țări dezvoltate) ar ține de folosirea frecventă a antibioticelor de către aceștia în timpul diverselor episoade infecțioase sau diareice (13).

Nu trebuie uitat că afecțiunea poate apărea la un interval de luni sau chiar ani după ce subiectul care a trăit timp îndelungat în zone tropicale a revenit în țara de origine (14).

Patogeneză

Bacteriile coliforme izolate de la acești pacienți sunt facultativ anaerobe, spre deosebire de clasicii anaerobi decelați în alte sindroame de supraploare bacteriană, ca cel de ansă oarbă.

Acești germeni au particularități față de germeni similari, îndeosebi în ceea ce privește inducția de toxine bacteriene ce produc efecte secretagoge și distrucții tisulare. Este, de asemenea, important de reținut faptul că acești germeni rămân patogeni chiar după deplasarea în zone cu climă temperată.

Unul din elementele importante în descifrarea mecanismelor patogenice la acești subiecți este debutul (întâlnit deseori) acut, cu un episod diareic (15).

Persistența acestor bacterii după episodul acut este un element încă neexplicat, dar se știe că acești germeni coliformi sunt responsabili de anomaliile structurale și funcționale intestinale.

Nu există dovezi la ora actuală că pacienții ce dezvoltă sprue tropical ar prezenta dezordini imunologice intestinale și nici că acești germeni aderă la suprafața mucoasei intestinale pentru a produce leziunile (16).

Teorii recente incriminează lipidele alimentare în lanțul patogenic. Par a fi implicați în acest lanț, îndeosebi acizii grași cu lanț lung, precum acidul linoleic (17).

Sindromul de malabsorbție secundar suprapopulării bacteriene determină declanșarea unui cerc vicios. Astfel, carența de folați determină scăderea multiplicării celulelor epiteliale intestinale, având ca urmare atrofia viloasă și hipertrofia criptică.

Aceste elemente declanșează la rândul lor alte consecințe malabsorbtive la nivelul hidroelectrolitic și al glucidelor.

În concluzie, deși etiologia sprue tropical este încă necunoscută, se cunoaște implicarea în lanțul patogenic al bacililor coliformi, cu răspuns favorabil la antibioterapie cu spectru larg, defectul în malabsorbția de folați, precum și afectarea selectivă a unor arii geografice și cu precădere a adulților.

Morfopatologie

Modificările majore apar la nivelul intestinului subțire și în special al jejunului. Aspectul macroscopic este în general necaracteristic, dar frecvent pot să apară ștergerea valvulelor conivente cu enterită parcelară.

Enteropatia din sprue tropical apare în microscopia optică ca o atrofie vilozitată parțială. În mai puțin de 10% dintre cazuri poate să apară atrofia totală ca în boala celiacă. Cele trei elemente caracteristice sunt: scurtarea microvililor, alungirea criptelor și infiltratul inflamator limfoplasmocitar cronic. Uneori poate să apară și îngroșarea membranei bazale (18).

În microscopia electronică se constată acumularea sub membrana bazală în aparență normală,

a unui material electronodens. De asemenea, în microscopia electronică mai pot fi evidențiate fragmentări și distorsiuni ale microvililor, precum și creșterea numărului de lizozomi și alterări mitocondriale (19).

În enteropatia din sprue tropical mai pot să apară proliferări de celule argentafine și acumulări de picături lipidice imediat adiacente suprafeței epiteliale.

Localizarea topografică a leziunilor este inițial la nivelul jejunului, apoi a ileonului și în cele din urmă în tot intestinul. Leziunile sunt diferite în funcție de severitatea afecțiunii și de vechimea ei (2).

Enteropatia din sprue tropical se asociază frecvent cu afectare gastrică și cu afectare colonică.

Gastrita din sprue este o gastrită cronică atrofică. Reducerea în aceste cazuri a aciditătii gastrice și a factorului intrinsec Castle induce în mod secundar deficit de vitamina B_{12}. În cele mai multe cazuri, gastrita nu se remite odată cu enterita. Sunt citate mai frecvent astfel de cazuri la populațiile din India (14).

Colopatia din sprue este documentată ultrastructural de aceleași modificări ca în enteropatie, dar la acest nivel având drept efect îndeosebi malabsorbția de apă și de electroliți.

Tablou clinic

Tabloul clinic din sprue tropical este diferit în funcție de severitatea afecțiunii și de momentul evolutiv. Astfel, se pot descrie trei momente clinic definite: momentul episodului acut, momentul subacut și faza de cronicitate.

Faza acută nu este decelabilă în toate cazurile. Ea se caracterizează de obicei printr-o diaree apoasă, care treptat se atenuează fără a se remite (20).

Faza subacută ce durează de obicei câteva săptămâni se caracterizează prin atenuarea fenomenelor primei faze. Astfel, apar asociate unei diarei, crampe abdominale, grețuri, inapetență, scădere ponderală. Toate aceste semne sunt nespecifice. Ele asociază uneori febră și intoleranță față de lactoză (20).

Faza cronică se caracterizează prin instalarea progresivă a sindromului de malabsorbție. Inițial, apare deficitul de folați, iar în timp și, îndeosebi, prin asocierea deficitului de vitamina B_{12}, pot apărea fenomene caracteristice anemiei megaloblastice ca: astenie, slăbiciune și ulterior neuropatie și insuficiență cardiacă (21).

Mai pot să apară și manifestări generate de malabsorbția lactozei, a altor dizaharidaze și a aminoacizilor. Afectarea colonică induce malabsorbție de apă și de electroliți.

Examenul obiectiv poate releva nu doar deficitul ponderal, ce merge până la cașexie, ci și edeme gambiere, stomatită, glosită. Examenul cutanat relevă paloare, uneori cu zone de hiperpigmentare. Pot fi întâlnite semne obiective la examenul neurologic (2).

Explorări diagnostice

Explorările diagnostice utile sunt examinările laboratoarelor de hematologie, biochimie, imagistice, precum și endoscopia digestivă superioară.

Hematologia arată ca un marker caracteristic, anemia megaloblastică.

Laboratorul de biochimie relevă tulburările hidroelectrolitice, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, deficiențe în concentrația serică a vitaminei A, D, precum și a calciului seric. Rareori, defectul de absorbție al vitaminei K induce alungirea timpului de protrombină (22).

Examinările imagistice relevă îngroșarea falduri lor mucoase, iregularități de contur, dilatări luminale și floculareа coloanei baritate. Decelarea acestor modificări, nu doar în regiunea jejunală, dar și în regiunea ileală fac sprue tropical mai ușor de diferențiat de alte afecțiuni, de exemplu boala celiacă și boala Whipple (23).

Endoscopia digestivă relevă modificări fruste. Acestea se pot evidenția doar la examinarea duodenoscopică sau la *pushing enteroscopie.* Această modificare este caracterizată prin ștergerea vilozităților jejunale sau chiar ileale și aspectul mozaicat al mucoasei.

La ora actuală locul enteroscopiei începe să fie tot mai bine definit în urmărirea subiecților, cu afecțiuni digestive, din zonele tropicale, de exemplu în India.

Forme clinice

Actualmente, sunt descrise trei forme clinice de sprue tropical: *forma cu debut acut diareic*, *forma clasică* și *forma* așa-zis *latentă* în care simptomatologia apare la interval de luni sau chiar de ani după momentul în care pacienții au fost la tropice. Aceste din urmă forme clinice sunt foarte dificil de diagnosticat în absența unei anamneze corecte și dirijate (2).

Recent, a fost identificată o nouă entitate nozologică, intitulată „enteropatie subclinică" care reunește afectări ale intestinului subțire produse sau perpetuate de germeni coliformi enterotoxigeni în asociere cu virusuri enterotrope și care se pot manifesta la nivelul mucoasei gastrointestinale fără expresie clinică sau determinând tulburări funcționale digestive (6).

La ora actuală au fost citate și cazuri de sindroame de „overlap" sau de asociere cu alte afecțiuni, de exemplu colita microscopică asociată cu sprue tropical. De menționat este faptul că afecțiunea s-a remis în urma tratamentului cu tetraciclină (24).

Evoluție și complicații

Sprue tropical, în absența tratamentului antibiotic adecvat și susținut, evoluează către agravarea stării generale, pierdere ponderală progresivă și stare de cașexie (25).

Cu timpul se produce extensia la nivelul colonului și al stomacului prin colopatia și apoi gastrita atrofică (2). Aceasta din urmă are drept consecință anemia Biermer, prin defecte multiple de vitamina B_{12} și acid folic (14).

În condițiile stării de denutriție și cașexie, se pot grefa infecții cu germeni oportuniști și alți germeni condiționat patogeni, care pot complica tabloul clinic și pot duce la exitus.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv pornește de la cele trei elemente clinice de bază, și anume sindromul diareic, urmat de sindrom de malabsorbție la un subiect adult care a trăit o vreme (chiar cu ani în urmă) într-o țară cu risc.

În aceste circumstanțe clinice, chiar fără sindromul de malabsorbție bine exprimat și fără multe scaune diareice pe zi, primul pas diagnostic este un examen de scaun. Acesta trebuie să includă o examinare directă la microscop pentru evidențierea unor germeni patogeni, paraziți, chisturi sau ouă de paraziți.

În continuare, coproculturile și examinările coproparazitologice sunt obligatorii pentru a identifica un germen specific. Dintre germenii pentru care trebuie efectuate însămânțări pe medii specifice enumerăm: *Chorinaebacterium parvum, Chorinaebacterium cazetamensis, E bieneusi, S. intestinalis,* dar și *microsporidii* sau *Giardia lamblia* (2).

Odată excluse aceste infecții, se impune efectuarea unui tranzit baritat cu urmărirea timpilor de intestin scurt (proba Pansdorf), care poate releva afectarea enterală macroscopică cu îngroșarea pliurilor.

Etapa următoare de diagnostic este reprezentată de examenul endoscopic cu biopsie duodenală sau enteroscopie, care pot releva, deși nespecific, afectarea intestinului subțire cu jejunită parcelară și ștergerea vilozităților (26).

În acest moment, endobiopsia poate fi utilă în diagnosticul pozitiv, atunci când evidențiază atrofie vilozitară parțială.

Testele de malabsorbție a vitaminei B_{12} și testul la D-xiloză pot fi pozitive.

Diagnostic diferențial

În țările cu climă temperată, sprue tropical trebuie diferențiat de alte sindroame de malabsorbție, de alte enteropatii și de alte tipuri de diaree infecțioasă.

Dintre sindroamele de malabsorbție care cel mai des se pretează la diagnostic diferențial cu sprue tropical este sprue celiac. Pledează pentru sprue tropical călătoria în țările enumerate la epidemiologie, iar pentru boală celiacă răspunsul la dieta fără gluten, testele imunoserologice și aspectul histopatologic (27).

Boala Whipple poate constitui și ea un subiect de diagnostic diferențial, pentru aceasta din urmă pledează prezența la biopsia jejunală a incluziilor citoplasmatice PAS pozitive.

În regiunile tropicale diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu enteropatia tropicală caracterizată prin reducerea înălțimii vilozitare și hiperplazia criptelor (28).

În aceleași zone trebuie făcut diagnosticul diferențial și cu sindroamele de malnutriție severă, de exemplu Kwashiorkor.

Limfoamele intestinale, îndeosebi boala imunoproliferativă a intestinului subțire și limfomul primitiv al intestinului subțire, pot genera și ele un tablou clinic și biologic asemănător sprue tropical.

Deficitele de lactază și, în mod deosebit, hipolactazia primară a adultului, întâlnită în țări din Asia de sud-est, se pretează și ele la un diagnostic diferențial cu sprue tropical.

Cryptosporydium și *Strongyloides stercoralis* pot induce diaree cronică și sindroame de malabsorbție (2).

Suprapopulări bacteriene apar în situații clinice bine definite, de exemplu în: amiloidoză, sclerodermie, sindroame de ansă oarbă și sindroamele de pseudoobstrucție intestinală (14).

Uneori, infecții cu germeni specifici pot crea tablouri clinice și biologice asemănătoare. Cap de serie în aceste situații este infecția tuberculoasă intestinală.

Infecția cu virusul imunodeficienței primare (HIV) poate provoca un debut cu sindrom diareic apos acut, urmat de suprapopulare bacteriană cu germeni oportuniști.

Diagnosticul diferențial cu toate aceste afecțiuni este stabilit de obicei prin antecedentele de

călătorii în zone afectate, biopsia jejunală, prezența în flora enterală de germeni coliformi și nu în cele din urmă, prin răspunsul terapeutic la antibiotice cu spectru larg.

Prognostic

Prognosticul sprue tropical este în general favorabil în cazul diagnosticării precoce a afecțiunii. Răspunsul la antibiotice cu spectru larg este favorabil deși uneori de durată.

Întârzierea diagnosticului până în stadiile de denutriție avansată, precum și suprainfecția organismelor debilitate cu alți germeni oportuniști grevează de multe ori prognosticul (2).

În zonele endemice însă, cu toate măsurile terapeutice luate, există totuși un procent de 10% dintre pacienți la care o serie de anormalități persistă timp îndelungat (29).

Din fericire pentru cei care trăiesc în zone temperate, în enorma lor majoritate prognosticul este mult mai bun decât la rezidenții tropicali.

Tratament

Tratamentul sprue tropical include două elemente țintă importante: inhibarea proliferării germenilor enterali, pe de o parte și tratamentul țintit al sindromului de malabsorbție, pe de altă parte.

Vindecarea spontană a sprue tropical este cu totul excepțională. Odată cu introducerea pe scară largă a antibioterapiei, boala și-a găsit remediul complet, dar trebuie menționat faptul că tratamentele empirice din anii 1930, cu extracte de ficat prin conținutul ridicat de folați au dus la ameliorări semnificative. Până la aceste demersuri terapeutice boala era aproape întotdeauna fatală.

Antibioticele au fost utilizate pentru inhibarea germenilor coliformi. Cele mai utilizate antibiotice sunt tetraciclinele, iar dintre chimioterapicele antibacteriene, sulfamidele. Utilizarea antibioterapiei în formula singulară poate induce remisiune lentă în decurs de câteva săptămâni a simptomatologiei digestive (30).

Utilizarea derivaților de acid folic în terapie unică poate induce o restabilire destul de rapidă a stării generale, cu reapariția apetitului și câștig ponderal semnificativ. Ameliorarea semnelor și elementelor hematologice ale anemiei Biermer sunt și ele spectaculoase (31).

Însă, în terapie unică acest tip de tratament nu reușește întotdeauna restabilirea completă și definitivă a simptomatologiei, ce va persista. Demn de remarcat este faptul că revenirea la normal a mucoasei afectate în sprue tropical se produce până la 2 ani (32).

La ora actuală terapia logică este asocierea celor două tipuri de terapie patogenică, respectiv cel pentru diaree și cel pentru malabsorbție. Astfel, se obișnuiește să se combine tratamentul antibiotic cu tetraciclină 1g pe zi (în patru prize) timp de o lună pentru cei ce au călătorit în zone endemice și de 6 luni la cei rezidenți în situații de simptomatologie severă (33).

La acest tratament se asociază administrarea de acid folic în doză de 5mg o dată pe zi, eventual în asociere cu vitamina B_{12} de 1000γ o dată pe săptămână.

Nu trebuie uitate măsurile generale nespecifice necesare în cazul unei diarei cronice. de exemplu: reechilibrarea hidroelectrolitică, suport nutrițional enteral și uneori chiar parenteral (34).

Profilaxie

Profilaxia sprue tropical este în funcție de zona de rezidență a pacientului.

Pentru profilaxia celor în trecere prin zonele vizate de afecțiune, trebuie luate, la fel ca pentru orice alte afecțiuni cu transmitere enterală, măsurile de precauție în legătură cu ingestia de alimente insuficient tratate termic sau contaminate și, îndeosebi, cu folosirea apei potabile (care e de preferat să fie de tip îmbuteliat deci bacteriologic purificată) (35).

La acești subiecți folosirea de antibiotice pentru episoadele diareice trebuie să fie de rutină.

Pentru rezidenții din zonele endemice, este necesar să se ia măsuri generale de salubritate și de asigurare a unor surse de apă potabilă de calitate bună. În urma unor asemenea măsuri, actualmente, sunt date potrivit cărora incidența și prevalența sprue tropical au scăzut în India (36).

În pofida acestei tendințe generale încă mai sunt raportate, chiar în anii 1998 și 2000, cazuri sporadice la călători în zonele endemice.

Bibliografie

1. Baker SI, Mathan VI. Tropical Sprue in Southern India. In: *Wellcome trust Collaborative Study* 1961-1969, London, Churchill Livingstone 1970; 453-467.

2. Farthing MJ. Tropical Malabsorbtion and Tropical Diarrhea. In: *Gastrointestinal and liver disease.* Sleisenger & Fordtran 6-th ed W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1998; 1574 – 1584.

3. Manson-Bahr PH. The morbid anatomy of sprue and their bearing upon aetiology. Lancet I, 1924; 1148-1151.

4. Gorbach SL, Mitra R, Jacobs B et al. Bacterial contamination of the upper small bowell in tropical sprue. Lancet 1969; 1. 74.

5. Tomkins AM, Drasar BS, James WPT. Bacterial colonization of jejunal mucosa in tropical sprue. Lancet 1975; 1:59.

6. Haghighi P, Wolf PL. Tropical sprue and subclinical enteropathy: a vision of the nineties; Crit. Rev: clin.Lab.Sci, 1997; 34: 313-41.

7. Mathan VI, Ignatius M, Baker SI. A household epidemic of tropical sprue; Gut, 1966; 7-490.

8. Martinez Salmeron JF, Corral C, Uariachi M, Lopez J, Perales E, Morales I. Tropical sprue. Rev Esp Enferm Dig 1994; 85:273 -5.

9. Peetermans WE, Vonk A. Tropical Sprue after travel to Tanzania. J. Travel. Med. 2000; 7: 33-4.

10. Ayrey F. Outbreaks of sprue during the Burma campaign. Trans S. Soc Trop Med. Hyg; 1948: 41: 377.

11. Jones TC, Dean AG, Parker GW. Seasonal gastroenteritis and malabsorbtion at an American Military base în the Philipines - II - malabsorbtion after acute illness- Am J. epidemiol. 1972; 95:128.

12. Klipstein FA, Corcino JJ. Seasonal occurrence of overt and subclinical tropical malabsorbtion în Puerto Rico. Am. J. Trop. Med. Hyg. - 1974; 23: 1189.

13. Klipstein FA. Tropical sprue în travelers and expatriates living abroad. Gastroenterology, 1981; 80: 590.

14. Fantry GT, Fantry LE, James S. Chronic infections of the Small Intestine - în Textbook of Gastroenterology - 3-d ed. Yamada T ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia - 1999; 1641 -1659.

15. Klipstein FA, Engert RF, Short HB. Enterotoxygenity of coliform bacteria în tropical sprue and blind loop syndrome. Lancet 1978; 2, 342.

16. Montgomery F, Tomkin AM. Adhesion of enteropatogenic bacteria to cell tissue cultures. Dev. Biol Stand, 1980; 46; 83.

17. Cook GC. Aetiology and pathogenesis of postinfective tropical malabsorbtion (tropical sprue). Lancet; 1984; 721.

18. Brunser O, Eidelman S, Klipstein FA. Intestinal morphology of rural Haitians, a comparison between overt tropical sprue and asymptomatic subjects Gastroenterology, 1970; 58:655.

19. Schenk EA, Samlof IM, Klipstein FA. Morphologic characteristics of jejunal biopsies in celiac disease and in tropical sprue. J. Pathol., 1965; 47:765.

20. Davis JS, Klipstein FA. Tropical sprue in a visitor to Mexico. Lancet; 1985: 454-6.

21. Klipstein FA, Falaye JM. Tropical sprue in expatriates from the tropics living în the continental United States. Medicine; 1969: 48: 475-9.

22. Scully RE, Mark EJ, Mc Neely WF, Mc Neely BU. Weekly clinic pathologic cases. N.Engl J. Med. 1990; 322; 1067-71.

23. Tawil S, Brandt IJ, Bernstein LH. Scalopping of the valvulae coniventes and mosaic mucosa în tropical sprue. Gastrointest Endosc. 1992; 39:365 -72.

24. Puri AS, Khan EM, Kumar M, Pandez R, Chudhuri G. Association of lymphocytic (microscopic = colitis with tropical sprue. J. Gastroenterol Hepatol 1994; 9:105 - 7.

25. Mathan VI. Diarrhoeal diseases Br. Med. Bull; 1998; 54. 407-19.

26. Sharma BC. Diagnostic value of push type enteroscopy a report from India - Am. J. Gastroenterol; 2000; 95:137 - 40.

27. Kirchgaterer A, Allinger S, Balon R, Tuppz H, Knoplach P. Tropical sprue as cause of chronic diarrhea after travel în Southeast Asia. - Z. Gastroenterol; 1998; 36: 897- 900.

28. Klipstein FA, Samloff IM, Schenk EA. Tropical sprue în Haiti Ann. Intern. Med. 1966; 64: 575 -80.

29. Gerson CD, Kent TH, Taha JR et al. Recovery of small intestinal structure and function after residence în the tropics II; Study în Indians and Pakistanis living în New York City Ann. Intern. Med. 1971; 75-41.

30. Guerra R, Whelby MS, Bayless TM. Long term antibyotic therapy în tropical sprue: Ann Intern. Med.; 1965; 63; 619-24.

31. Sheehy TW, Baggs B, Perez Santiago E, Floch MH. Prognosis of tropical sprue a study of the effect of folic acid on intestinal aspects of acute and chronic sprue Ann. Intern. Med.; 1962; 57; 892-9.

32. Macdonaldo N, Horta F, Guerra R, Perez Santiago E. Poorly absorbed sulfonamides în the treatment of tropical sprue. Gastroenterology 1969; 57: 559-64.

33. Rickles FR, Klipstein FA, Tomasini J, et al. Long-term follow up of antibiotic treated tropical sprue; Ann Intern. Med.; 1972; 76: 203-208.

34. Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M, et al. Placebo controlled trial of cotrimoxazole for cyclospora infections among travellers and foreign residents în Nepal-Lancet 1995; 345: 691-5.

35. Cook GC, Tropical Gstroenterology Oxford University Press, 1980; Oxford.

36. Bhat P, Shantakumari S, Rajan D, et al. Bacterial flora of the gastrointestinal tract în Southern Indian control subjects and patients with tropical sprue. Gastroenterology:1972; 62: 11-21.

BOALA WHIPPLE

Diana Dumitrașcu

Cadru nosologic

Boala Whipple este o afecțiune sistemică, de etiologie bacteriană, în care manifestările intestinale sunt nelipsite, iar histologic se caracterizează prin prezența de material PAS-pozitiv în macrofage.

George Hoyt Whipple descrie sub numele de lipodistrofie intestinală, în 1907, modificările găsite necroptic la un bărbat de 36 de ani decedat în urma unei diarei cronice cu malabsorbție, dureri articulare, tuse și febră, la care a pus în evidență celule cu incluziuni de substanțe grase în corionul intestinului subțire și în ganglionii limfatici mezenterici.

Epidemiologie

Afecțiunea este rară cu apariție sporadică: până în prezent s-au descris 2000 de cazuri (1). Apare mai ales la bărbați (raportul bărbați/femei este de 8/1), în decada a IV-a și a V-a de viață (cu limite de vârstă cuprinse între 7 și 80 de ani), cu preponderență la rasa albă. Ar există o predispoziție a purtătorilor HLA-B27 pentru boala Whipple, dar aceasta nu este sprijinită de toate studiile. Nu se transmite de la om la om, deși au fost raportate cazuri sporadice de îmbolnăvire în familie.

Etiologie

În 1992, D.A. Relman și colab. au identificat prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) o secvență de 16 S ARN ribozomal (rARN) a unei noi bacterii pe care au numit-o *Tropheryma whippelii* și care este agentul etiologic al bolii Whipple (2). *T. whippelii* este înrudită cu microorganismele aerobe din sol. Cultura acestuia în laborator nu s-a putut realiza până în prezent. Se consideră că ar fi un microorganism ubicuitar sau comensal care produce îmbolnăviri la pacienți cu un deficit imunitar, deoarece a fost pusă în evidență în saliva persoanelor sănătoase prezența genei 16 S ARN a bacteriei (3).

Morfopatologie

Macroscopic, vilozitățile intestinale sunt tumefiate. Se constată hipertrofia marcată a ganglionilor mezenterici la nivelul jejunului, dar boala se poate extinde pe toată lungimea intestinului subțire.

Microscopia optică evidențiază numeroase macrofage (fig. 1) PAS-pozitive infiltrate în corion și în ganglionii mezenterici. Dispunerea materialului PAS-pozitiv este sub formă de seceră sau bastonașe mici. Macrofagele PAS-pozitive sunt caracteristice bolii Whipple și sunt prezente în toate organele lezate în cursul bolii.

La biopsia jejunală, vilozitățile intestinale sunt normale sau unite între ele (lipsește atrofia vilozitară întâlnită în enteropatia glutenică). În corion sunt prezente numeroase macrofage PAS-pozitive, iar extracelular se constată bastonașe PAS-pozitive. Incluziunile din macrofage au formă de seceră sau bastonaș, ele conțin o cantitate mare de polizaharide ce le oferă caracteristica tinctorială, reprezintă resturi digerate ale *T. whippelii*. Extracelular, sunt prezenți numeroși bacili sub forma unor bastonașe (0,25/2,5 m). Densitatea acestor bastonașe scade spre musculară și tot ele dispar primele în urma tratamentului medicamentos (macrofagele cu incluziunile PAS pozitive persistă un timp mai îndelungat). Chiliferele sunt dilatate. Biopsia nu trebuie făcută din mucoasa rectală, deoarece la acest nivel pot exista în mod normal macrofage PAS-pozitive (4).

Microscopia electronică a confirmat că incluziunile PAS-pozitive intracelulare sunt resturi ale bacililor extracelulari digerați de către macrofage.

Celulele PAS-pozitive se găsesc în toate organele afectate (creier, miocard, plămân).

Patogeneză

Boala ia naștere prin infiltrarea țesutului intestinal cu macrofage ce conțin bacili în diferite grade de degradare. Vasele limfatice mezenterice de drenaj sunt blocate și se induc tulburări de malabsorbție cu precădere pentru lipide și proteine. Există un răspuns celular diminuat la bolnavi, măsurabil prin teste cutanate (anergie la antigeni streptococici). Bolnavii cu boală Whipple au o expresie scăzută a receptorului pentru complement (CD11b) care explică un deficit al funcției fagocitare (1).

Tablou clinic

Boala Whipple este o afecțiune sistemică ce interesează multiple organe și sisteme. Afectarea intestinală manifestată printr-un sindrom diareic cu steatoree și malabsorbție și cea cerebrală sunt cele mai întâlnite.

Manifestările clinice sunt extrem de variabile (tabelul I).

Boala poate debuta prin manifestări articulare ce preced cu mulți ani sindromul diareic. Ele evoluează de la simple artralgii până la aspectul de poliartrită cu semne celsiene, cu caracter migrator, localizate la articulațiile mari (genunchi, coate, glezne), mai rar la cele mici (interfalangiene). Durata lor este scurtă (ore, zile), cedează fără să lase sechele. Rar, evoluează cronic (sacroileita) (1).

Sindromul diareic cronic este practic nelipsit în boala Whipple. Este însoțit de steatoree, iar bolnavul prezintă uneori numai diaree apoasă. Pot apărea melena sau rectoragia. Se asociază cu dureri abdominale (crampe) periombilicale și balonare. Evoluția îndelungată duce la instalarea sindromului malabsorbtiv cu toate consecințele sale: slăbire în greutate, edeme hipoproteinemice, deficite hidroelectrolitice, hipovitaminoze, deficit imun.

Sunt prezente simptomele nespecifice: astenie, anorexie, subfebrilități sau febră, transpirații.

Uneori, boala poate să se prezinte total atipic (absența manifestărilor digestive), dar cu afectarea SNC sau cu manifestări oculare, pulmonare, cardiace, adenopatii generalizate, febră cronică. Mai rar, se poate prezenta sub forma unui sindrom similar sarcoidozei.

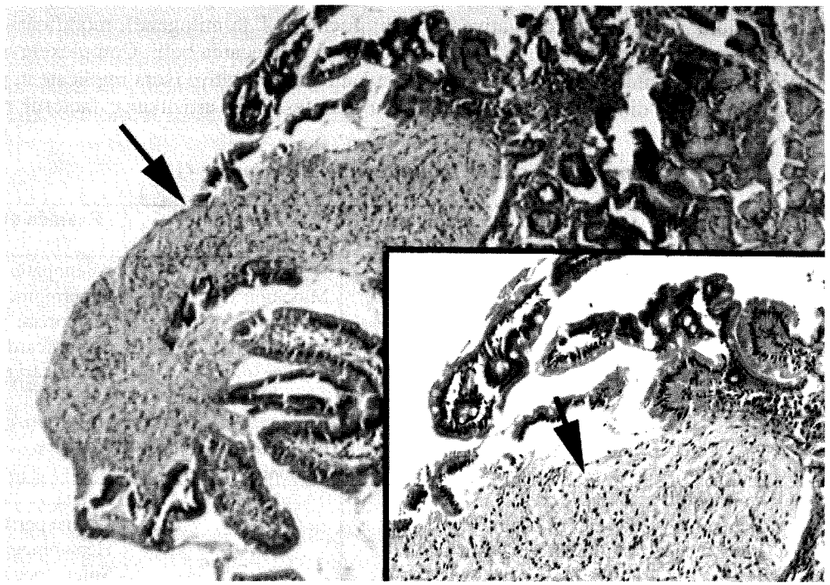


Fig. 1. Boala Whipple – macrofage cu citoplasma spumoasă (HE – 10X).

Uneori, tegumentele sunt hiperpigmentate – asemănătoare „bronzării", dar lipsește hiperpigmentarea mucoasei jugale prezentă în boala Addison.

Afectarea neurologică este polimorfă: cerebrală (tulburări de personalitate, semne de focar, demențe), hipotalamică (tulburări ale ritmului somn – veghe, polidipsie), cerebeloase (ataxie), mezencefalice (nistagmus, oftalmoplegie), paralizii ale nervilor cranieni etc.

Tulburările de vedere se datoresc vitritei, cheratitei, atrofiei oculare, uveitei și/sau corioretinitei.

Suferința cardiacă se manifestă prin endocardită vegetantă, pericardită, miocardită, accidente vasculare (5).

Bolnavul poate prezenta pleurită-pleurezie, tuse seacă cronică.

Examenul obiectiv constată denutriția, edemele. Bolnavul de regulă este hipotensiv. La 15% dintre pacienți este prezentă poliadenopatia periferică. Examenul abdominal evidențiază sensibilitatea abdominală difuză, mai accentuată periombilical, meteorism (uneori adenopatiile mezenterice). Poate fi prezentă ascita. În cazul lezării cardiace apar sufluri.

Diagnostic

Diagnosticul bolii Whipple este sugerat de asocierea steatoreei, malabsorbției, cu acuze articulare și febră, la un bărbat de 40-50 de ani. Rar, diagnosticul se stabilește în absența afectării digestive. Suspiciunea de boală Whipple există la bolnavii cu afecțiuni articulare seronegative ce evoluează cu sindrom de malabsorbție.

Diagnosticul se pune numai pe baza examenului histologic, în special din biopsia intestinului subțire, dar și din ganglionii afectați prin prelevare endoscopică, prin laparotomie sau prin ghidaj ecografic, tomografie computerizată (TC), rezonanță magnetică nucleară (RMN). Microscopia optică arată infiltrare cu macrofage PAS-pozitive în lamina propria ce conțin bacili gram-negativi și limfatice dilatate. Microscopia electronică evidențiază bacilii. Diagnosticul se poate baza (mai ales la cazurile atipice) pe PCR cu evidențierea secvenței bacteriale 16 S rADN din mucoasa duodenală sau din alte țesuturi obținute prin puncție (6).

Explorarea sindromului diareic arată steatoree în peste 90% dintre cazuri, iar investigarea sindromului malabsorbtiv constată modificarea testului D-xylozei.

La examenul radiologic al intestinului subțire, vilozitățile jejunale sunt lărgite. Se mai pot constata amprente ale adenopatiilor mezenterice care se vizualizează prin ecografie, tomografie computerizată, RMN. Cu mijloacele imagistice se constată și leziunile cerebrale.

Radiografiile osteoarticulare nu constată modificări semnificative. Cea pulmonară arată fibroză pulmonară, pleurită, pleurezie sau lărgirea mediastinului (adenopatii).

Biochimic, se constată consecințele sindromului malabsorbtiv (hipoalbuminemie, anemie feriprivă și/sau macrocitară, hipopotasemie).

Leucocitele sunt normale din punct de vedere numeric, polimorfonucleare neutrofile și eozinofilele sunt crescute, iar limfocitele scăzute.

Imunologic, se constată o deprimare a imunității celulare (anergie cutanată, răspuns scăzut al limfocitelor T la mitogene), modificări ce dispar odată cu vindecarea bolii. Complexele imune circulante pot fi pozitive (sunt implicate în patogeneza manifestărilor articulare); factorul reumatoid este absent. La 26% dintre bolnavi este prezent HLA-B27.

Tabelul I

Simptome și semne întâlnite în boala Whipple (1)

	Simptome digestive	Simptome extradigestive	Simptome neurologice	Examen obiectiv
Frecvent	Diaree Scădere în greutate Anorexie	Artralgii, artrite Febră	Demență Mioclonii Insomnii Letargie Cefalee Astenie musculară Ataxie Hipoacuzie-surditate Diplopie	Adenopatie Hiperpigmentare Meteorism Sufluri cardiace Modificări neurologice
Rar	Crampe Balonare Hematochezie	Tuse cronică Dureri pleurale Insuficiență cardiacă Pericardită Afectare valvulară Scăderea acuității vizuale		Ascită Edeme periferice Hepatomegalie Splenomegalie Frecătură pleurală Modificări oculare

Diagnostic diferențial

Se face cu sindroame diareice cu steatoree. Afecțiunile pancreatice sunt dominate de durerea cu caracter solar, modificări enzimatice și imagistice caracteristice. Enteropatia glutenică se deosebește prin prezența apetitului, modificări radiologice, atrofia vilozitară și efectul benefic al regimului fără gluten.

În SIDA, infecția cu *Mycobacterium avium intracellulare* îmbracă un aspect histologic apropiat (macrofage PAS-pozitive), dar testele serologice și imune tranșează diagnosticul.

Și în alte afecțiuni se pot observa macrofage PAS-pozitive (histoplasmoză, macroglobulinemie), dar acestea se deosebesc clinic de boala Whipple.

Boala Addison se diferențiază prin pigmentarea și la nivelul mucoasei jugale, prin dozări hormonale și modificările suprarenalelor.

Sarcoidoza se diferențiază prin aspectul bioptic (leziune granulomatoasă cu absența materialului PAS-pozitiv), PCR pentru *T. whippelii* este negativ.

Evoluție

Evoluția bolii este cronică, cu malabsorbție severă ce duce inexorabil la exitus la aproximativ un an de la debutul sindromului diareic.

Complicații

Sindromul diareic cronic generează malabsorbție cu toate consecințele ei. Afectarea cardiacă poate duce la grefarea unei endocardite bacteriene pe endocardul lezat, poate determina miocardiopatie, insuficiență cardiacă congestivă.

Prognostic

În lipsa tratamentului cu antibiotice, decesul survine în curs de un an. Sub tratament antibiotic, vindecarea este de 100%.

Tratament

Dieta impune un regim sărac în grăsimi, care reduce steatoreea și o cruțare digestivă în funcție de toleranța individuală. Ea nu are importanța celei din enteropatia glutenică.

Tratamentul esențial este cel etiologic și se face cu antibiotice (penicilină cu streptomicină, tetraciclină, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilină, eritromicină, cloramfenicol). Primul caz vindecat cu antibioterapie a fost publicat în 1952. Există numeroase scheme de tratament, dar se preferă antibioticele ce penetrează bariera hematoencefalică.

Se începe tratamentul cu asocierea de penicilină (1-2.000.000 UI/zi; se preferă doze mai mari în cazul afectării SNC, oculare) și streptomicină (1 g/zi), parenteral timp de 2 săptămâni. Rapid apare o ameliorare spectaculară. Tratamentul însă trebuie continuat o perioadă îndelungată, până la 1-2 ani, pentru că există riscul recidivelor. Se administrează oral: penicilină, tetraciclină, biseptol în dozele uzuale. Antibioticul cel mai utilizat a fost tetraciclina în doză de 1,5-2 g/zi.

În urma tratamentului antibiotic ameliorarea clinică este însoțită și de cea histologică: dispar inițial bacilii extracelulari și ulterior macrofagele PAS-pozitive. Acestea pot însă persista timp îndelungat (chiar ani de zile). Nu este necesară supravegherea histologică în cazul evoluției favorabile.

În cazul recăderilor, se reîncepe terapia inițială, urmată de tratament cu biseptol sau cloramfenicol, care realizează concentrații crescute în SNC.

Se pot administra și steroizi. Simptomele se atenuează, dar modificările histologice nu sunt influențate. Se asociază numai în cazul în care antibioticele singure nu par să fie eficiente.

Bolnavii necesită și o terapie de corecție a diverselor deficite (fier, acid folic, vitamine liposolubile).

Nu există metode de profilaxie activă.

Bibliografie

1. Fantry GT, Fantry LE, James SP. Chronic infectious of the small intestine. In Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW. *Textbook of Gastroenterology,* Lippincott William & William, Philadelphia 1999; 1641-2647.

2. Relman DA, Scmidt TM, MacDermont RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 1992; 327: 293-296.

3. Dutly F, Hinrikson HP, Seidel T, Morgenegg S, Altwegg M. *Tropheryma whippelii* DNA in saliva of patients without Whipple's disease. Infection, 2000; 28: 219-222.

4. Dumitrașcu D. Boala Whipple. În Grigorescu M, Pascu O, eds. *Tratat de Gastroenterologie,* Ed. Tehnică, București 1996; 583-588.

5. Naegeli B, Bannwart F, Bertel O. An uncommon cause of recurrent strokes: *Tropheryma whipelii* endocarditis. Stroke 2000; 31: 2002-2003.

6. Von Herbay A, Ditton HJ, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. Gastroenterology 1996; 110: 1735-1738.

TUBERCULOZA INTESTINALĂ

Paul Jurgen Porr

Cadru nosologic

Tuberculoza intestinală este o formă de tuberculoză primară sau secundară, care afectează tubul digestiv, în special intestinul subțire.

Primele observații îi aparțin lui Hippocrate, care a sesizat evoluția nefastă a pacienților ftizici la care apare diareea. Descrierea asocierii unui proces inflamator ulcerativ intestinal cu o cavitate pulmonară îi aparține lui Virordt și datează din 1643, pacientul nefiind altul decât regele Louis XIII. Blatin și Duguet au descris tuberculoza cecală, forma cea mai frecventă a bolii. Hartman și Pileit au publicat prima intervenție chirurgicală în tuberculoza intestinală (1,2).

Epidemiologie

Boala este relativ rară în țările dezvoltate, dar și aici apare cu o frecvență crescândă, în ultimii ani. În țările subdezvoltate este mult mai frecventă, mai ales în forma ei primară, în special la populația asiatică, la vârstnici și la alcoolici. Ea poate afecta însă toate vârstele. Este preponderentă la femei, mai ales în zonele tropicale, unde se ajunge la un raport de 3:1 (1,2).

Se asociază frecvent cu SIDA; după unii autori, prezența tuberculozei extrapulmonare ar necesita chiar testarea pentru HIV (4).

Etiologie

Factorul etiologic al tuberculozei intestinale este, de obicei, *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch), mai rar *Mycobacterium bovis*, în forma primară (2).

Patogeneză

În forma primară, agentul patogen este bacilul Koch de tip bovin, din laptele ingerat nefiert.

În forma secundară, bacilul Koch, cantonat la nivelul plămânului (mai ales în formele severe de tuberculoză pulmonară – aproximativ la 10% dintre cazuri), ajunge, de obicei prin sputa înghițită, în tubul digestiv. Prin stomac trece de obicei neafectat, datorită capsulei sale lipidice, care-l protejează. În intestin, mai ales în zonele de stază relativă, ca la nivelul valvei ileocecale (în cel puțin 50% dintre cazuri) sau al rectului, bacilul se localizează în glandele mucoase, inițiind aici o reacție inflamatorie. Prin intermediul fagocitelor, bacilul Koch penetrează în submucoasă, dând naștere granuloamelor tipice, ulcerațiilor și îngroșării peretelui intestinal.

Leziunile se extind apoi și asupra ganglionilor mezenterici și plăcilor Peyer și devin cazeoase. Dacă la nivelul acestor ganglioni se blochează circulația limfatică, rezultă sindromul de malabsorbție. Prin vindecarea ulcerațiilor, sub formă de cicatrizare, apar stenozări (2,3).

Altă formă de propagare poate fi extensia directă din organele adiacente abdominale afectate de tuberculoză, cel mai frecvent din organele genitale feminine (1).

Morfopatologie

Zonele cel mai des afectate ale tubului digestiv sunt regiunea ileocecală și ileonul, cel mai rar afectate fiind duodenul, stomacul și esofagul.

Macroscopic, intestinul afectat de tuberculoză se caracterizează prin stricturi, ulcerații, care pe secțiune sunt friabile, ganglioni măriți, eventual cu granuloame cazeiforme, chiar calcificate. Peretele intestinal în ansamblu este îngroșat și inflamat, cu tuberculoame inclusiv pe seroasă. Peste 60% dintre bolnavii cu turberculoză ileocecală prezintă ulcerații, 30% leziuni ulcerative și hipertrofice și 10% doar leziuni hipertrofice, care pot imita un carcinom (3).

Microscopic, se observă modificări inflamatorii, mai bine exprimate la nivelul submucoasei, cu edem, infiltrat celular, hiperplazie limfatică și apoi fibroză. Caracteristice sunt granuloamele cu cazeificări, mai ales la nivelul plăcilor Peyer. Granulomul tuberculos se caracterizează prin infiltrat de mononucleare și celule gigante de tip Langhans (fig. 1).

Cazeificările pot fi absente în tuberculoza cronică, fiind înlocuite cu fibroză, care determină distrugerea structurilor normale, inclusiv a muscularei proprii. Granuloamele pot fi și hialinizate, ca în boala Crohn. Ganglionii din jur se caracterizează, de asemenea, prin necroză cazeoasă tipică și calcificare. Prin obstrucția limfatică se formează, în cele din urmă, o masă tuberculoasă din intestin, ganglioni și mezenter (3).

Tablou clinic

Tuberculoza intestinală se caracterizează de obicei prin „sindromul de impregnare bacilară" (febră sau subfebrilități, transpirații nocturne, pierdere în greutate, astenie, anorexie), la care se adaugă simptome digestive: durere abdominală, de obicei intermitentă uneori chiar colicativă, greață, vărsături, borborisme, diaree. Dacă la un bolnav cu tuberculoză pulmonară activă apar aceste simptome, întotdeauna trebuie suspicionată o afectare intestinală. Stenozarea intestinului implicat poate determina constipație, chiar subocluzie. Un caz particular este tuberculoza apendiculară, care evoluează ca o apendicită acută (1,2).

Examenul obiectiv al abdomenului evidențiază într-o proporție însemnată (până la 50% din cazuri) o formațiune palpabilă, de obicei în flancul drept (2).

Explorări diagnostice

Se determină *IDR la tuberculină*, dar valoarea acesteia este relativă. Sugestiv este, în general, un grad de limfocitoză.

Foarte utilă este *explorarea radiologică*, preferabil în dublu contrast, care evidențiază într-o

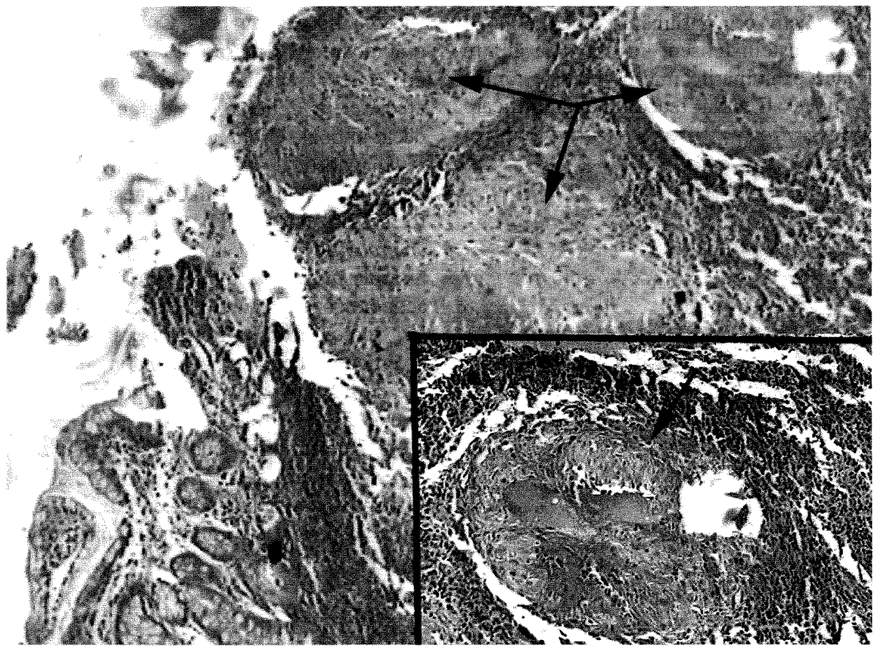


Fig. 1. Tuberculoza intestinală – biopsie endoscopica (HE – 4X).
În medalion, detaliu al unui granulom tuberculos.

primă fază un tranzit accelerat într-un segment hipertonic intermitent, apoi lipsa retenției substanței de contrast, datorită iritabilității segmentului afectat, cu formarea unei coloane de sulfat de bariu în alt segment (semnul lui Stierlin) (1, 2). Odată cu evoluția bolii se evidențiază ulcerații, noduli, stricturi, chiar stenoze și pseudopolipi. În localizarea cea mai frecventă (ileocecală), caracteristică este contracția ariei ileocecale cu prezența ulcerațiilor și nodulilor de ambele părți ale valvei ileocecale. Sugestivă este și o scurtare a colonului ascendent, eventual cu distorsionarea ceculuí, care este un semn de diagnostic diferențial față de neoplasm (fig. 2). Semnul lui Fleischner, datorită insuficienței valvei ileocecale (retracție prin ulcerații și fibroză), constă în formarea unui triunghi la nivelul ileonului terminal, cu baza largă spre cec. Prin cicatrizarea leziunilor, cu timpul, pe lângă stenoze se remarcă și rigiditatea segmentului afectat, respectiv o configurație în stea a cutelor convergente (1,2).

Poate fi utilă și examinarea *CT,* care evidențiază îngroșarea peretelui intestinal și adenopatia masivă regională.

Colonoscopia vizualizează ulcerații, stricturi, pseudopolipi. *Examenul histopatologic* efectuat din biopsie evidențiază granuloame tuberculoase mari, confluente. Cazeificarea, dacă este prezentă, este patognomonică pentru tuberculoza intestinală (3). *Examenul bacteriologic* poate evidenția bacilul Koch din leziune, prin colorație Ziehl-Nielsen, respectiv prin însămânțare pe mediu de cultură Löwenstein-Jensen, în 30-40% dintre cazuri. Dacă examinările microbiologice rămân negative, poate fi utilă reacția de amplificare genomică (PCR) din țesutul biopsiat (4). Testul ELISA și imunofluorescența prezintă o sensibilitate de 80% și o specificitate de 90%.

Fig. 2. Tuberculoza ileocecală – irigografie.

Uneori este nevoie de *laparoscopie,* cu biopsie peritoneală.

Diagnostic diferențial

Se face în primul rând cu boala Crohn și colita ulceroasă, fiind uneori destul de dificil, mai ales în forma ileocecală a bolii Crohn. În tuberculoza intestinală stricturile sunt, în general, mai scurte decât în boala Crohn, multiple, iar ulcerațiile sunt circumferințiale, spre deosebire de ulcerațiile longitudinale, în general, din boala Crohn. Afectarea ambelor părți ale valvei ileocecale în tuberculoza intestinală determină, de obicei, incompetența valvei, care este un semn distinctiv față de boala Crohn (2,4).

În tuberculoza intestinală nu apare aspectul radiologic și endoscopic de „pietre de pavaj", caracteristic pentru boala Crohn, deoarece submucoasa este subțiată, în boala Crohn fiind îngroșată (3).

În tuberculoză, fibroza este mai pronunțată, astfel încât musculara proprie se poate deteriora, în boala Crohn ea rămânând în general intactă. Granuloamele din tuberculoză sunt în general mai mari, confluente, iar celulele gigante și epiteloide sunt mai mari decât în boala Crohn. Cazeificarea lipsește în bola Crohn, iar hialinizarea granuloamelor este rară. Prezența nodulilor miliari în seroasă este frecventă în tuberculoză și afectarea ganglionară este mult mai frecventă decât în boala Crohn (3).

Diagnosticul diferențial se mai face cu carcinomul de colon, limfomele intestinale, cu diferite forme de enterocolite, în special cu *Yersinia enterocolitica* și cu amoebiaza, de asemenea cu histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza, actinomicoza, bilharzioza, abcesul periapendicular, sarcoidoza, limfogranulomatoza inghinală, diverticulita, corpi străini și endometrioza. În cazurile de tuberculoză anală, diagnosticul diferențial se mai face cu sifilisul (1,2).

În toate cazurile, pentru diagnosticul diferențial este suveran examenul histopatologic din biopsie.

Pentru diagnosticul diferențial se consideră util și răspunsul favorabil la tratamentul tuberculostatic.

Forme clinice

Există două forme clinice: enterocolita tuberculoasă secundară și enterita tuberculoasă primară.

Evoluție și complicații

Sub tratament antituberculos corespunzător evoluția bolii este favorabilă.

Complicațiile pot fi obstrucția intestinală și malabsorbția; rar apar hemoragii, perforații, fistule, abcese și peritonită, datorită naturii avasculare a procesului de infiltrare, inflamația rămânând localizată în general la nivelul mucoasei și submucoasei.

Se pot dezvolta în schimb fistule, abcese și peritonită la baza apendicelui (și el este frecvent afectat) sau la nivel anal.

Mai pot apărea amiloidoza, steatoza hepatică și amenoreea (1,4).

Prognostic

Prognosticul este bun în cazurile tratate corect, un timp suficient.

Tratament

Tratamentul este cel al tuturor formelor de tuberculoză extrapulmonară sau miliară și constă în administrarea concomitentă a trei agenți antituberculoși: Izoniazidă (300 mg/zi) + Etambutol (15 mg/kgc/zi) + Rifampicină (600 mg/zi), timp de 1 an. Rareori este nevoie de tratament chirurgical, în formele stenozante. În aceste cazuri se practică hemicolectomia, de obicei dreaptă, sau stricturoplastia (1,2,4).

Profilaxie

Profilaxia tuberculozei intestinale constă în tratamentul corect și precoce al tuberculozei pulmonare, respectiv în evitarea consumului de lapte nefiert.

Bibliografie

1. Spiro HM. Clinical Gastroenterology. New-York, Mc Graw-Hill Int 1993; 549-560.

2. Gorbach SL. Tuberculosis of the Gastrointestinal Tract. In MH Sleisinger, JS Fordtran eds. *Gastrointestinal Disease.* Philadelphia WB Saunders Co 1993; 1158-1171.

3. Price A. Small bowel infection. In JD McGee, PG Isaacson, NA Wright (eds), Oxford *Textbook of Pathology,* Oxford Univ Press, 1992; 1210-1235.

4. Aichbichler BW, Krejs GJ. Abdominal tuberculosis. In Bianchi-Porro G. ed. *Gastroenterology and Hepatology.* London: Mc Graw-Hill Int 1999; 695-700.

HISTOPLASMOZA

Paul Jurgen Porr

Cadru nosologic

Histoplasmoza este o infecție fungică diseminată, cu *Histoplasma capsulatum*, care afectează sistemul reticulo-endotelial.

Histoplasma capsulatum a fost descoperită în 1905, de către Darling, cu ocazia unei necropsii, acesta dându-i și numele. În 1934, De Monbreun a evidențiat natura fungică a agentului. În anii '40, s-a evidențiat caracterul preponderent benign al infestației și, totodată, localizarea agentului în sol, excrementele de păsări și lilieci și posibilul efect nefast al inhalării masive. În anii '50, s-a descris forma pulmonară cronică (1,2,3).

Epidemiologie

Boala apare endemic, mai ales în America de Nord (zona Mississippi, Ohio și St. Lawrence) și de Sud, în Filipine și Indonezia. În zonele endemice, între 50 și 80% dintre adulți sunt infestați sau reinfestați cu *Histoplasma.* Histoplasmoza s-a descris mai frecvent la cei care cresc păsări, care lucrează cu pământ (buldozeriști) și la speologi (2,3).

Boala poate apărea la orice vârstă. Ea poate complica SIDA.

Etiologie

Agentul patogen al bolii este *Histoplasma capsulatum.* Aceasta este un corpuscul oval de 1-5 microni în diametru, care trăiește sub formă de mucegai, de obicei în solul cu conținut de excremente de păsări sau lilieci, iar în fază infecțioasă sub formă de micelii. Miceliile din pământ generează spori, care constituie agentul infecțios propriu-zis, prin inhalare (2,3,4).

Patogeneză

Sporii de *Histoplasma* se transmit aerogen, de obicei din solul infectat. Nu se cunosc transmiteri directe om-om sau animal-om.

Agentul patogen ajunge la nivelul arborelui bronșic, unde de obicei este neutralizat de macrofage, neutrofile și celule NK, toate cu efect fungicid. Un rol crucial în apărarea organismului împotriva agentului patogen îl au limfocitele T CD^{4+}. Depleția acestora determină o susceptibilitate net crescută pentru histoplasmoză atât la om, cât și la animal. Acest mecanism de apărare – intact la persoane imunocompetente – este în general suficient pentru anihilarea infecției, fapt care explică marele procentaj de infecții subclinice (latente) (3,4).

Dacă infestarea este foarte abundentă, la nivelul arborelui bronșic se produce o leziune primară asemănătoare unui complex primar tuberculos, sub forma unei bronhopneumonii, cu afectarea ganglionilor limfatici regionali. Este cazul histoplasmozei pulmonare acute (2).

Dacă terenul pulmonar este tarat, cum este în BPCO, aceasta permite persistența parazitului în bulele de emfizem și ia naștere histoplasmoza pulmonară cronică (2).

În cazurile de imunodeficiență (SIDA), histoplasma disemineză prin parazitarea persistentă a macrofagului și ia naștere histoplasmoza diseminată (4).

Morfopatologie

Boala poate afecta plămânul, ficatul, tubul digestiv, sistemul nervos central.

Afectarea intestinală determină o enterită ulcerativă, mai ales la nivelul ileonului terminal și a colonului, dar sunt frecvente și localizări simultane, la nivelul altor segmente ale tubului digestiv (3).

Pot apărea și modificări de mediastinită fibrozantă, pericardită, artrită, leziuni ale sistemului nervos central, nefrită interstițială și altele.

Tablou clinic

Afectarea pulmonară este cea mai frecventă, dar histoplasmoza pulmonară acută și cea cronică nu constituie subiectul acestui capitol.

La 1 din 2000 de cazuri se produce forma diseminată a histoplasmozei, mai ales la copii, bătrâni, bolnavi cu diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficiență renală, splenectomizați, cu SIDA. În 20% dintre cazuri, histoplasmoza diseminată apare și fără astfel de situații de risc (2,3). Histoplasmoza diseminată se caracterizează prin febră, pierdere ponderală pronunțată, hepatosplenomegalie, eventual icter, adenopatii. În 10-20% dintre cazuri apar leziuni ale sistemului nervos central, meningită, uveită, ulcer orofaringian, boală Addison cu evoluție cronică, endocardită. Afectarea enterală se caracterizează prin dureri abdominale, anorexie, greață, vărsături, diaree, chiar melenă. Pot apărea leziuni cutanate și ale mucoaselor, mai ales orală și genitală (1,3).

Totuși foarte multe cazuri evoluează clinic inaparent (99% în expunerile ușoare și 50% în expunerile masive) (2).

Explorări diagnostice

Explorarea radiologică a plămânului evidențiază mărirea bilaterală a hililor, infiltrate și chiar afectarea pleurală. Caracteristice sunt determinările miliare calcificate (2). Testele cutanate la histoplasmină sunt relative, în zonele endemice fiind multe reacții fals pozitive. Mai utile sunt RFC, cu toate că există reacții încrucișate cu blastomicoza. Se utilizează și teste de imunodifuziune, RIA și ELISA pentru anticorpi anti-IgM și anti-IgG, toate însă cu specificitate mai mică decât RFC (2,3). Mai nou, se practică cu rezultate promițătoare detectarea antigenului polizaharid de histoplasma (HPA) prin RIA, este un test rapid, sensibil, care permite și aprecierea terapeutică (4).

VSH este foarte accelerată, citopenia este constantă.

Suverană rămâne biopsia fie dintr-o zonă afectată, fie rectală, cu examinarea histopatologică, care poate evidenția histoplasma în țesut, cel mai frecvent în macrofagele din lamina propria. Numărul de germeni fiind în general mic, se indică însămânțarea pe mediu Sabourraud. Însămânțări similare se fac și din spută, suc gastric, sânge, lcr. Coloratia cu HE sau coloratia Gömöri este rapidă, dar pozitivă în doar 50-70%. Un test mult mai eficient este cel cu imunoperoxidază (3,4).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al enteritei histoplasmozice este dificil. Se face cu tuberculoza intestinală, cu manifestări similare (dar de care se deosebește prin explorarea radiologică, endoscopică și examenul histopatologic, cu evidențierea agentului patogen), cu colita ucleroasă și boala Crohn (în special cu localizare ileocecală), cu boala Whipple, cu alte micoze (1,2,4).

Forme clinice

Histoplasmoza poate îmbrăca trei forme: histoplasmoza pulmonară acută, histoplasmoza pulmonară cronică și histoplasmoza diseminată (2).

Evoluție și complicații

Forma diseminată este progresivă, într-o proporție mică, potențial fatală. Evoluția ei poate fi acută – mai ales la copil, cronică – preponderent la adult sau intermediară.

Ulcerațiile intestinale pot determina hemoragii, obstrucții, perforații și malabsorbție (1,3).

Prognostic

În forma diseminată, prognosticul este rezervat, dacă boala este netratată.

Tratament

Tratamentul se face cu Amfotericină B, 2g/zi, timp de 10 săptămâni, la adulți.

Se poate face și cu Ketoconazol, 400-800 mg/zi, timp de 6 luni, oral (este mai puțin toxic, dar și mai puțin eficient) sau cu Fluconazole, 150 mg/zi și, mai recent, cu Itraconazole, 100 mg/zi, 2 luni, apoi alte 4 luni, cu 50 mg/zi; acesta pare a fi medicamentul de elecție pentru viitor (1,4).

Profilaxie

Trebuie evitate expunerile în zonele cu risc (peșteri, crescătorii de păsări). Se poate face decontaminarea solului cu formalină 3%.

Bibliografie

1. Bennett JE. Infection caused by fungi and higher bacteria. In JD Wilson, E Braunwald, KJ Isselbacher, RG Petersdorf, JB Martin, AS Fauci, RK Root eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New-York, Mc Graw-Hill Inc 1991; 745-751.

2. Wheat LJ. Histoplasmosis. In PD Hoeprich, M Colin Jordan eds. *Infectious Diseases.* Philadelphia: Lippincott Comp 1989; 481-492.

3. Goodwin jr.RA, Des Prez RM. Histoplasma capsulatum. In GL Mandell jr., RG Douglas, JE Bennett eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New-York: Churchill Livingstone 1988; 1468-1479.

4. Bullock WE. Histoplasma capsulatum. In GL Mandell, JE Bennett, R Dolin eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New-York: Churchill Livingstone 1995; 2340-2353.

DIVERTICULII INTESTINULUI SUBȚIRE

Petru Adrian Mircea

Cadru nosologic

Diverticulii intestinului subțire sunt expansiuni saculare dezvoltate din peretele intestinal și care comunică cu lumenul acestuia. 45% dintre diverticulii intestinului subțire sunt situați la nivelul duodenului, următoarea entitate, ca frecvență, fiind diverticulul Meckel (23%) (1).

În cele mai multe cazuri, sunt *diverticuli câștigați,* care se întâlnesc îndeosebi la adulți și vârstnici, fiind localizați pe marginea mezenterică a intestinului. Diverticulii câștigați sunt, de fapt, pseudodiverticuli, deoarece au peretele format numai din mucoasă și seroasă. Spre deosebire de aceștia, *diverticulii congenitali* se dezvoltă în orice punct al circumferinței intestinale, au structura peretelui identică cu a celui intestinal (conțin toate straturile) și pot fi întâlniți încă din copilărie.

Diverticulii intestinului subțire sunt frecvent asimptomatici, adesea descoperirea lor fiind întâmplătoare. În cazurile simptomatice, cele mai comune modalități de exprimare clinică sunt durerea și hemoragia digestivă (1).

Diverticulii duodenului

Duodenul constituie, ca frecvență, cea de-a doua localizare electivă a bolii diverticulare, după cea la nivelul colonului. Diverticulii duodenali câștigați sunt localizați în 75% dintre cazuri la mai puțin de 2 cm de ampula lui Vater (2). Cei congenitali sunt formațiuni cu o structură morfopatologică particulară față de diverticulii congenitali cu altă localizare. Ambele categorii sunt rareori simptomatice, cel mai frecvent constituind descoperiri radiologice sau endoscopice întâmplătoare. Din punct de vedere anatomopatologic, pot fi extraluminali (cei câștigați) sau intraluminali (cei congenitali), fiecare tip având patogeneză și manifestări clinice diferite (2).

Epidemiologie

Diverticulii duodenali câștigați pot fi întâlniți la aproximativ 2-10% dintre subiecți. În studii autopsice, incidența este mai mare, de 20% (3), în concordanță cu cea de 9-23%, înregistrată la duodenoscopia efectuată pentru colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) (2). Sunt cel mai des unici, situați pe fața internă a porțiunii a doua a duodenului (60% dintre cazuri) și afectează mai ales femeile, după vârsta de 50 de ani (4). Datorită intimității în care se află față de joncțiunea bilio-pancreatică, pot fi implicați în etiopatogeneza litiazei biliare și a pancreatitelor.

Etiologie și patogeneză

Diverticulii duodenali câștigați se formează prin hernierea mucoasei printre straturile musculare ale peretelui duodenal, de preferință în punctele de penetrare intraparietală a vaselor sau în cel de abușare a canalului bilio-pancreatic („fereastra vateriană") (2,4), unde rezistența

musculară este mai scăzută. Cauza rămâne încă incomplet cunoscută, patogenetic fiind incriminate atât modificări locale ale structurii peretelui intestinal, cât și alterări motorii, cu hiperpresiune intraluminală segmentară consecutivă.

Diverticulii congenitali intraluminali sunt rezultatul recanalizării incomplete a unui strat proliferativ de celule epiteliale care închide, în perioada fetală, lumenul duodenului (2). Rezultă un diafragm incomplet deschis sau fenestrat care, în timp, poate progresa spre constituirea diverticulului.

Morfopatologie

Diverticulii duodenali extraluminali câștigați au formă variabilă (rotunjită sau ovalară) și sunt proeminenți față de conturul acestui segment intestinal. Peretele diverticular este format din numai două straturi, reprezentate de mucoasă și seroasă, fibrele musculare ale duodenului oprindu-se la nivelul coletului. Dimensiunile unui diverticul pot varia de la câțiva milimetri la câțiva centimetri. În cazul diverticulilor dezvoltați prin „fereastra vateriană", papila se poate deschide în vecinătatea sau pe marginea diverticulului *(papilă juxtadiverticulară)* sau chiar în interiorul acestuia *(papilă intradiverticulară),* aspect important, mai ales, pentru ERCP (5). Diverticulii situați în apropierea ampulei Vater se dezvoltă frecvent, intra- sau retropancreatic.

O formă rară o reprezintă *diverticulul intern* sau *intraluminal,* în literatură fiind raportate mai puțin de 100 de cazuri (2). Acesta este o formațiune saculară dezvoltată în interiorul lumenului duodenal, cu aspect „în deget de mănușă", deschisă la polul proximal. Peretele diverticulului intern este format din acolarea „spate în spate" a două straturi de mucoasă duodenală, unite printr-un strat conjunctiv fin. Cauza o constituie, probabil, persistența anormală a unui diafragm duodenal embrionar dispus transversal, care în timp, sub presiunea bolului alimentar, se trasformă într-un sac diverticular.

Tablou clinic

Diverticulii duodenului sunt frecvent asimptomatici, constituind o descoperire întâmplătoare la un examen baritat, endoscopic sau cu ocazia unei tentative de ERCP.

În cazurile simptomatice, boala este revelată de existența unor dureri abdominale vagi, a unui sindrom dispeptic duodenal sau a unei simptomatologii asemănătoare ulcerului, durerea fiind eventual calmată de poziții antalgice (genupectorală). De cele mai multe ori însă, simptomatologia nu este datorată diverticulului însuși, astfel încât decizia de rezecție a unui diverticul duodenal descoperit în condițiile unei dispepsii banale reprezintă o eroare (6). La vârstnic, sângerarea ocultă dintr-un diverticul duodenal poate fi cauza unor anemii microcitare trenante.

Cel mai des, diagnosticul se face în condițiile apariției unei complicații proprii (diverticulită, hemoragie, perforație) sau bilio-pancreatice. Acest ultim aspect caracterizează diverticulii juxtapapilari, care sunt frecvent asociați cu creșterea incidenței litiazei veziculare și a căii biliare principale (7).

Diverticulii intraluminali se pot exprima clinic la orice vârstă, cea mai obișnuită manifestare fiind cea de obstrucție duodenală incompletă.

Explorări diagnostice

Radiografia abdominală simplă oferă rareori date utile, prin punerea în evidență a nivelului hidroaeric, în cazul unui diverticul de dimensiuni mari sau a pneumoperitoneului, în cazul perforației intraperitoneale.

Tranzitul baritat constituie metoda diagnostică de elecție, aspectul fiind cel de opacitate paraduodenală de dimensiuni variabile. Diagnosticul diferențial față de un ulcer profund se poate face prin evidențierea unui pliu persistent al mucoasei, care poate fi identificat la nivelul colului diverticular (4). În cazul diverticulului intraluminal, imaginea radiologică este caracteristică: opacitate baritată intraduodenală densă, ovoidă, mărginită de un lizereu clar.

Endoscopia digestivă superioară poate descoperi orificiul intern al unui diverticul, poate explora lumenul unui diverticul de dimensiuni mari, care prezintă o comunicare largă cu duodenul. De asemenea, examinarea este în măsură să pună în evidență un diverticul intraluminal, care are aspectul unei structuri saculare cu deschidere excentrică sau ca a unei mase polipoide cu consistență scăzută (2).

Ultrasonografia este în măsură, uneori, să sugereze existența unui diverticul, prin evidențierea unei imagini ecogene fixe, cu reverberații distale, situată în grosimea peretelui duodenal. În caz de diverticulită, se poate constata și îngroșarea peretelui digestiv (8).

Computer-tomografia (CT) este utilă îndeosebi în cazul unor complicații de tipul diverticulitei, cu sau fără perforație (2). Prin CT poate fi recunoscută îngroșarea peretelui duodenului asociată cu modificări periduodenale inflamatorii. În cazul perforației, CT evidențiază imagini extraluminale de gaz sau/și colecții în regiunea peripancreatică. Datorită localizării lor anatomice, a dezvoltării retro- sau intrapancreatice și a conținutului fluid care poate include aer și detritusuri, la examenul ultrasonografic sau CT diverticulii duodenali pot fi confundați cu pseudochisturile sau abcesele pancreasului.

Evoluție. Complicații

Evoluția diverticulilor duodenali este imprevizibilă. În cele mai multe cazuri, leziunile de acest tip rămân asimptomatice sau evoluează timp îndelungat cu o simptomatologie dispeptică vagă, necaracteristică. Cursul unei asemenea evoluții poate fi întrerupt de apariția unor complicații.

Complicațiile acute sunt reprezentate de diverticulită, hemoragia digestivă și perforație, iar cele cronice, de sindromul ansei stagnante și de stenoza duodenală.

Diverticulita acută se manifestă prin febră, dureri în etajul abdominal superior exacerbate la palpare, grețuri și vărsături, eventual apărare musculară și leucocitoză. Tabloul clinic este dificil sau imposibil de diferențiat de cel al unei colecistite sau al unei pancreatite acute, cu care, de altfel, diverticulita se poate asocia. Diagnosticul corect se stabilește prin CT sau, uneori, numai prin laparotomie.

Perforația se poate produce intra- sau retroperitoneal, în funcție de localizarea diverticulului, tabloul clinic fiind asemănător perforației unui ulcer duodenal. Perforația intraperitoneală poate conduce la realizarea unei fistule duodeno-colice.

Hemoragia poate fi ocultă (îndeosebi la vârstnic) sau se poate exterioriza prin scaune cu aspect de melenă francă.

Sindromul ansei stagnante, datorat suprapopulării bacteriene patologice, este foarte rar întâlnit și exclusiv în cazul diverticulilor duodenali de dimensiuni foarte mari. Raritatea sindromului de ansă stagnantă se explică prin efectul protector al secreției gastrice acide, care frânează dezvoltarea bacteriană intradiverticulară (4).

Stenoza duodenală, cu manifestări de insuficiență evacuatorie „gastrică" la copil, este rară și se datorește mai ales diverticulilor intraluminali (2).

Diverticulii situați în regiunea papilei lui Vater sunt implicați în patogeneza litiazei biliare cu calculi pigmentari, care pot avea drept consecință *angiocolita acută* sau/și *pancreatita acută* sau *cronică*. 49% dintre vârstnicii cu diverticuli juxtapapilari prezintă litiază biliară, în comparație cu numai 20%, în absența diverticulozei (7). Recurența calculilor (de bilirubinat) postcolecistectomie este net mai frecventă la pacienții cu diverticuli juxtapapilari (9). Cu mare probabilitate, factorul favorizant în patogeneza litiazei îl constituie staza din arborele biliar realizată prin compresiunea căii biliare principale de către diverticul (5) și prin disfuncția, fără alterare histopatologică, a sfincterului lui Oddi (7). În condiții de stază, popularea bacteriană patologică ascendentă și deconjugarea bacteriană intrabiliară a bilirubin-glicuronizilor predispune la formarea calculilor pigmentari (2).

Diverticulii câștigați situați la nivelul bulbului duodenal pot fi sediul unui *ulcer peptic* (5) cu simptomatologie identică cu cea întâlnită în boala ulceroasă cu această localizare.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se sprijină mai puțin pe datele clinice și, mai ales, pe rezultatele explorărilor complementare (tranzit baritat și endoscopie digestivă superioară). Prin aceste metode, descoperirea întâmplătoare a unor diverticuli duodenali nu constituie o excepție. Dificultatea constă însă în stabilirea relației dintre modificarea anatomică identificată astfel și simptomatologia pacientului, demers care necesită o analiză clinică nuanțată și explorări suplimentare pentru excluderea unei alte patologii.

Diagnosticul pozitiv al complicațiilor poate întâmpina dificultăți reale, din cauza faptului că nici diverticulita, nici perforația sau hemoragia digestivă nu au particularități tranșante în legătură cu originea lor diverticulară duodenală.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu ulcerul gastric și duodenal, respectiv cu biliopatiile și afecțiunile pancreatice cu care, de altfel, diverticuloza duodenală se poate asocia. În afara acestora, trebuie incluse în diagnosticul diferențial toate afecțiunile tubului digestiv care pot evolua cu hemoragie digestivă superioară, perforație, stază duodenală sau insuficiență evacuatorie.

Prognostic

În general, prognosticul diverticulilor duodenali este bun, evoluția acestora fiind benignă. În cazul complicațiilor severe, de tipul hemoragiei divestive sau perforației, care necesită o intervenție chirurgicală de urgență, mortalitatea chirurgicală directă poate afecta 10% dintre pacienți.

Tratament

Diverticulii asimptomatici nu necesită, în general, nici un tratament. Rezecția profilactică este strict contraindicată (2).

În complicații, tratamentul trebuie strict individualizat și este chirurgical. Intervenția poate consta în excizia diverticulului urmată de sutura peretelui sau, pentru diverticulii localizați pe fața internă, reintroducerea sacului în lumenul duodenal, sub forma unui deget de mănușă întors.

Rezecția chirurgicală este dificilă în cazul diverticulilor juxtapapilari, deoarece cei intra- sau retropancreatici se complică frecvent cu fistulă duodenală postoperatorie.

Anastomozele bilio-digestive sunt rezervate cazurilor care evoluează cu obstrucție biliară. În aceste situații, cel mai frecvent, este necesară fie coledoco-duodenostomia, fie coledoco-jejunostomia pe ansă în Y a la Roux (5). Diverticulii intraluminali se rezecă chirurgical prin duodenotomie. În astfel de cazuri, se poate recurge și la endoscopie, prin intermediul căreia se poate realiza extragerea unor corpi străini obstructivi sau/și lărgirea căii de ieșire cu ajutorul ansei de diatermie (2).

Diverticulii jejunului și ileonului

Diverticulii localizați la nivelul jejunului și ileonului constituie raritați, într-un număr important de cazuri reprezentând, de fapt, descoperiri întâmplătoare în timpul explorărilor efectuate pentru stabilirea substratului unor manifestări clinice digestive variate și nespecifice. Cu excepția diverticulului Meckel, sunt diverticuli câștigați, din structura peretelui lipsind stratul muscular.

Prima descriere a unui diverticul al intestinului subțire aparține medicului regal Chomel (1710). În 1914, Latarjet și Murarrd publică primul studiu anatomic detaliat, iar în 1920, Case efectuează prima descriere radiologică (10).

Epidemiologie

Diverticulii situați la nivelul jejunului și ileonului reprezintă cea mai rară localizare a diverticulilor tubului digestiv, după cea colică (cu care se asociază în 35% dintre cazuri), duodenală (cu care se asociază în 25% dintre cazuri), faringiană, esofagiană și gastrică (10).

În studii autopsice, prevalența diverticulilor jejuno-ileali este de 0,26-4% (10,11). Aceștia au fost depistați cu o frecvență de 0,32-2,3% dintre subiecții examinați radiologic (11,12), respectiv la 1,1% dintre pacienții supuși unei laparotomii (13). Incidența crește odată cu vârsta, fiind de 4% în cazul pacienților de peste 70 de ani (10,13). Sunt de obicei multipli și au sediul preferențial la nivelul jejunului proximal, localizarea ileală fiind mai rar întâlnită (4).

Etiologie și patogeneză

Diverticulii intestinului subțire sunt diverticuli de pulsiune, în determinismul afecțiunii fiind incriminați mai mulți factori (4,10), care intervin cu pondere variabilă: particularități structurale ale peretelui intestinal, alterări ale motilității intestinale asociate cu anumite afecțiuni sistemice (scleroza multiplă), miopatii sau/și neuropatii viscerale (2).

Asemănător patogenezei diverticulilor localizați la nivelul colonului, diverticulii intestinului subțire se produc prin hernierea mucoasei și submucoasei la nivelul zonelor de rezistență scăzută ale peretelui intestinal, reprezentate de punctele în care vasele penetrează din subseroasă în submucoasă, traversând stratul muscular.

Hernierea mucoasei este favorizată de creșterea presiunii intraluminale prin diskinezie și distonie (în cadrul unor neuropatii), respectiv de rezistența scăzută a tunicii musculare, în mod particular în afecțiunile care sunt însoțite de atrofia, degenerescența și fibroza acestui strat (sclerodermie, boala Fabry, degenerescența senilă la vârstnic, alte miopatii viscerale) (2,10,14). Un argument în plus pentru rolul patogenetic al creșterii presiunii intraluminale îl reprezintă și descrierea unor diverticuli situați în amonte față de un obstacol ileal sau în unele cazuri de boală Crohn cu localizare ileală.

Histologic, în multe cazuri de diverticuloză jejuno-ileală au fost puse în evidență anomalii ale musculaturii netede intestinale, unele asemănătoare celor găsite în sclerodermie, respectiv ale plexului mienteric (15). Studii de manometrie au demonstrat faptul că motricitatea intestinală este perturbată în diverticuloza intestinului subțire: diminuarea sau, dimpotrivă, creșterea frecvenței contracțiilor fazei a 3-a a complexului motor migrator (11), hipomotricitate asociată cu faza a 3-a aberantă sau/și apariția unor contracții patologice, în ritm de una pe minut, în faza a 2-a a complexului motor migrator (16). Alte argumente pentru incriminarea disfuncției motorii în patogeneza diverticulilor câștigați ai intestinului subțire sunt reprezentate de recidiva lor sau/și menținerea simptomatologiei de tipul pseudoobstrucției intestinale după rezecția chirurgicală (11).

Alterările motorii au nu doar răsunet patogenetic, dar intervin și în generarea simptomatologiei, respectiv a unora dintre complicațiile diverticulilor intestinului subțire. Astfel, staza intradiverticulară, secundară lipsei forței contractile prin absența tunicii musculare, permite exacerbarea florei bacteriene patologice (4,16). Aceasta constituie cauza sindromului de ansă stagnantă, cu malabsorbție consecutivă și a sindromului de pseudoocluzie intestinală, care reprezintă, frecvent, manifestarea clinică dominantă a afecțiunii (15).

Morfopatologie

Diverticulii câștigați ai intestinului subțire au peretele format din numai două straturi, mucoasă și seroasă, stratul muscular întrerupându-se în zona coletului (10).

Sunt situați întotdeauna pe marginea mezenterică a intestinului, dezvoltându-se între cele două foițe ale mezenterului, în zonele de minimă rezistență reprezentate de locul pătrunderii vaselor în perete prin tunica musculară. Astfel se explică, cu mare probabilitate, și localizarea mai rară la nivelul ileonului, în relație cu reducerea progresivă a numărului de vase care irigă acest segment intestinal pe măsura apropierii de valva ileocecală. Diverticulii pot fi unici sau, mai frecvent, multipli. Forma diverticulilor este rotunjită sau ovalară. În general, sunt sesili sau au un colet scurt și larg, ceea ce face ca staza intradiverticulară să survină relativ rar (10). Dimensiunile sunt variabile, de la câțiva milimetri (2) la 10 cm, creșterea dimensiunilor și a numărului fiind progresivă, odată cu înaintarea în vârstă.

Tablou clinic

De obicei, boala este asimptomatică, fiind descoperită întâmplător în cel puțin 40% dintre cazuri (2).

Majoritatea pacienților simptomatici cu diverticuloză jejuno-ileală necomplicată prezintă manifestări clinice nespecifice, legate de *tulburările de motilitate intestinală:* dureri abdominale vagi sau colicative, sațietate precoce, balonări, borborisme. De cele mai multe ori însă, simptomatologia este rezultatul apariției unor complicații.

În unele cazuri, tabloul clinic poate fi dominat de *sindromul de malabsorbție,* caracterizat prin diaree cu steatoree, anemie megaloblastică și hipoproteinemie, secundare unui *sindrom de ansă stagnantă cu suprapopulare bacteriană endoluminală.* Proliferarea bacteriană este responsabilă pentru deconjugarea sărurilor biliare, cu diminuarea consecutivă a absorbției grăsimilor, steatoree și hipovitaminoză ADEK (4,10). Popularea bacteriană patologică reprezintă și cauza anemiei macrocitare de tip biermerian prin deficit de absorbție a vitaminei B_{12}.

La vârstnic, diverticulii intestinali se pot manifesta printr-un *sindrom de pseudoocluzie intestinală,* expresie a tulburărilor de dismotilitate care însoțesc afecțiunea. Sindromul de pseudoocluzie intestinală reprezintă, de altfel, cauza unor laparotomii repetate, care însă nu descoperă un substrat organic evident (15).

Inflamația diverticulară cronică se exprimă prin dureri periombilicale *sine materia* asociate cu diaree intermitentă sau, rar, cu constituirea unei pseudotumori inflamatorii (10), cu sindrom subocluziv. *Diverticulita acută* are un tablou clinic asemănător cu al unei apendicite sau colecistite acute.

Explorări diagnostice

Radiografia abdominală simplă poate fi utilă prin evidențierea unor niveluri hidroaerice, chiar în absența semnelor clinice de ocluzie (4), datorită „sechestrării" unui volum de gaz în punga diverticulară cu conținut fluid. În afara acestui semn, radiografia abdominală poate evidenția pneumoperitoneu în cazul perforației diverticulare (și, în mod excepțional, chiar și în afara perforației) sau prezența unui enterolit diverticular (10).

Tranzitul baritat per oral efectuat cu atenție și, mai ales, *enteroclisma* (12,14) pot evidenția opacitățile paraintestinale date de diverticuli, cu condiția efectuării examinării în absența inflamației severe sau a obstruării lumenului diverticular printr-un coagul (în caz de hemoragie). Are valoare, de asemenea, constatarea imaginilor reziduale ale unor opacifieri „suspendate", după evacuarea substanței de contrast (17). În plus, explorarea radioscopică este în măsură să obiectiveze tulburările segmentare sau globale ale motilității intestinale, sugerând posibilitatea unei diverticuloze intestinale, chiar în absența unor imagini patognomonice.

Angiografia și explorarea radioizotopică cu hematii marcate se utilizează pentru dovedirea originii jejuno-ileale a unei hemoragii digestive, jejuno-ileonul reprezentând segmentul „orb" pentru endoscopie. Ele constituie singurele metode prin care se poate preciza sediul hemoragiei și continuarea acesteia. Dintre cele două metode, arteriografia mezenterică selectivă reprezintă examinarea radiologică de elecție. Aceasta are valoare diagnostică certă dacă sângerarea are un

debit de peste 2 ml/min (10), în aceste condiții substanța de contrast extravazată în diverticul fiind suficientă cantitativ pentru a fi vizualizată.

Ultrasonografia poate sugera pseudoocluzia intestinală prin evidențierea anselor intestinale cu conținut fluid exagerat, poate evidenția imaginea lumenului unui diverticul de dimensiuni mari și, mai ales, poate fi utilă în diagnosticul diverticulitei cu peridiverticulită sau abces peridiverticular (8).

Computertomografia (CT) are, în general, aceleași indicații ca ultrasonografia, dar este mai performantă în cazul diverticulitei complicată cu supurație peridiverticulară sau/și perforație (2). Evidențierea prin CT a imaginilor de infiltrare a mezenterului în jurul unei anse intestinale, modificare asociată cu îngroșarea peretelui ansei și/sau cu proximitatea unei imagini gazoase intraperitoneale, reprezintă aspecte evocatoare pentru un diverticul complicat (10). De asemenea, în cazul complicațiilor supurative severe, prin ghidarea CT a manoperei intervenționale, se poate efectua drenajul percutan al unui abces interileal secundar diverticulitei (18).

Endoscopia digestivă superioară cu endoscop lung poate vizualiza sursa unei hemoragii jejunale înalte (jejunoscopie). O alternativă o reprezintă enteroscopia ascendentă și descendentă efectuată prin intermediul unei minilaparotomii cu enterotomie, dar metoda reprezintă o excepție (10). Oricum, explorarea preoperatorie endoscopică superioară și inferioară a tubului digestiv este obligatorie pentru efectuarea diagnosticului diferențial față de alte afecțiuni sau pentru punerea în evidență a unei condiții patologice asociate diverticulozei.

Laparoscopia diagnostică a revenit în actualitate datorită dezvoltării explozive a celiochirurgiei și constituie o metodă de luat în considerare, mai ales dacă se are în vedere continuarea intervenției chirurgicale pe aceeași cale sau a ghidării laparoscopice a rezecției clasice (19).

Testele pentru punerea în evidență a populării bacteriene patologice (de exemplu, testul respirator la ^{14}C-cholil-glicină (20), testul respirator la lactoză sau cel terapeutic la tetraciclină) sunt indispensabile pentru caracterizarea unui sindrom de malabsorbție prin ansă stagnantă (4).

Forme clinice

În relație cu particularitățile manifestărilor dominante, pot fi identificate forme clinice asimptomatice sau oligosimptomatice, respectiv forme care evoluează cu sindrom repetitiv de pseudoocluzie intestinală, de malabsorbție sau anemie microcitară cronică prin sângerări oculte.

Evoluție. Complicații

În 6-13% (17) dintre cazuri, diverticulii „debutează" clinic prin complicații acute severe de tipul perforației, ocluziei intestinale sau hemoragiei digestive.

În ordinea frecvenței și a gravității, complicațiile sunt reprezentate de perforația cu peritonită generalizată, ocluzia intestinală, hemoragia digestivă, pneumoperitoneul recurent benign și formarea de enteroliți. În cele mai multe cazuri, complicațiile impun o sancțiune chirurgicală și sunt, de fapt, complet diagnosticate intraoperator. Mai puțin gravă este diverticulita, care, odată recunoscută, poate beneficia de un tratament conservativ.

Diverticulita este secundară proliferării florei bacteriene pe fondul stazei intradiverticulare. Clinic, se manifestă prin durere și expresie obiectivă locală care simulează tabloul apendicitei, colecistitei sau sigmoiditei acute. Uneori, se pot asocia episoade de diaree intermitentă prin iritarea plexului mienteric Auerbach și Meissner. Radiografiile efectuate în episodul acut pot releva absența opacifierii coletului diverticular, îngroșarea pliurilor jejunale, anomalii ale peristalticii cu stază și floculare bariului (10). Semnele diverticulitei pot fi înșelătoare, astfel încât efectuarea, în aceste cazuri, a unei CT, este justificată și în măsură să ofere diagnosticul corect.

Perforația diverticulară jejunală sau ileală (7% dintre cazuri) este frecvent precedată de diverticulită și poate realiza, în final, un tablou de peritonită acută generalizată. Datorită particularităților anatomice ale diverticulilor, perforația este inițial intramezenterică și, în aceste condiții, dificil de recunoscut preoperator (21). Perforația se produce secundar necrozei ischemice prin tromboza vaselor nutritive (10). Perforația acoperită duce la formarea unui abces mezoceliac peridiverticular sau la realizarea unei fistule interne. Mortalitatea cauzată de perforația diverticulară poate atinge 40%, fiind mai mare la vârstnici. În mod excepțional, perforația se poate produce și în absența diverticulitei, în aceste cazuri fiind secundară unui corp străin ingerat sau posttraumatică (10).

Ocluzia intestinală este mai rară, având o frecvență de 3% dintre cazuri (10). Ocluzia se poate realiza printr-o bridă inflamatorie, prin volvulusul (torsionarea) ansei afectate, prin invaginație sau prin volvulusul unui diverticul voluminos care conține resturi alimentare sau paraziți.

Alte cauze mai puțin frecvente sunt reprezentate de compresiunea unui segment intestinal de către un diverticul mare umplut cu resturi alimentare sau materii stercorale sau din blocare prin migrarea unui enterolit de origine diverticulară.

Hemoragia digestivă survine cu o frecvență de 2,7% (10). Hemoragia ocultă constituie una dintre cauzele rare de anemie microcitară feriprivă la vârstnic. Însă, în general, hemoragiile sunt mari, putându-se exterioriza prin melenă sau, în funcție de viteza de tranzit, pot lua caracterul unei hemoragii digestive joase, cu sânge proaspăt (22). Sursa hemoragiilor o constituie ulcerațiile secundare suprainfecției bacteriene, eroziunii printr-un corp străin intradiverticular sau agresiunii peptice.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se sprijină, în fapt, pe rezultatele explorărilor complementare, simptomatologia diverticulozei intestinului subțire fiind mult prea nespecifică pentru a servi, efectiv, identificării clinice a afecțiunii. Aceasta reprezintă și explicația recunoașterii dificile și, frecvent, tardive a diverticulilor (23).

Cel mai des, diverticulii reprezintă o descoperire radiologică în cursul investigării unei alte patologii (2), a unui sindrom de malabsorbție sau în condițiile explorării sursei unei hemoragii digestive. În această ultimă situație, investigarea amănunțită prin arteriografie și/sau scintigrafie cu hematii marcate este esențială pentru precizarea sediului sângerării, deoarece simpla descoperire a unui diverticul intestinal nu înseamnă neapărat că originea hemoragiei este diverticulară. Diagnosticul diverticulitei acute se sprijină pe asocierea dintre un tablou clinic de inflamație peritoneală acută localizată sau generalizată, precizarea substratului acesteia fiind oferită de explorările imagistice (CT, ultrasonografie) sau fiind efectuată numai prin laparotomie.

Diagnostic diferențial

Este, frecvent, cel al unui sindrom de malabsorbție sau de pseudoocluzie intestinală cronică. Complicațiile acute impun un diagnostic diferențial larg, cu toate cauzele de perforație viscerală cu peritonită, de ocluzie intestinală sau hemoragie digestivă. Diverticulita cronică asociată cu constituirea unei pseudotumori inflamatorii trebuie diferențiată de o neoplazie malignă. Diverticuloza intestinală trebuie avută în vedere îndeosebi la vârstnic (21,22), în prezența unor simptome gastrointestinale obscure, eventual asociate cu anemie megaloblastică sau de tip feripriv.

Prognostic

În absența complicațiilor majore, prognosticul diverticulozei intestinului subțire este bun. În cazul recunoașterii tardive a complicațiilor, mortalitatea poate atinge 33-48% (3,10) și chiar mai mult, la vârstnici. Conștientizarea faptului că diverticulii intestinali, chiar dacă reprezintă o eventualitate rară, pot reprezenta sediul unor complicații severe, cu prognostic nefast, constituie prima condiție a scăderii ratei înalte a mortalității secundare acestora (3).

Tratament

Tratamentul este indicat, în mod obișnuit, numai în cazurile cu populare bacteriană patologică și în complicații (4).

În prezent, se acceptă că, în cazul descoperirii întâmplătoare a diverticulilor intestinali asimptomatici, ar fi justificată instituirea unor măsuri igieno-dietetice profilactice pentru a combate staza diverticulară și hiperpresiunea intestinală (10) (antispastice, modulatoare ale activității motorii intestinale, dezinfectante intestinale, regim alimentar sărac în reziduuri).

Rezecția chirurgicală a unei porțiuni din intestin, urmată de realizarea unei anastomoze, este justificată în cazurile complicate cu diverticulită acută sau hemoragie digestivă gravă, perforație sau ocluzie intestinală și, numai excepțional, în sindromul de malabsorbție secundar populării bacteriene patologice. În această ultimă situație, este suficientă terapia cu antibiotice (tetraciclină, metronidazol și/sau colimicină) în cure iterative sau de lungă durată, asociată cu administrarea parenterală a vitaminei B_{12}. În cazul diverticulitei complicate cu perforație, rezecția chirurgicală poate fi realizată și pe cale laparoscopică, metodă mai puțin traumatică ce trebuie aleasă îndeosebi la vârstnici (19).

În cazul rezecțiilor intestinale efectuate pentru sindrom de pseudoocluzie, recurența diverticulilor este, uneori, posibilă (2).

Unele complicații supurative secundare diverticulitei acute pot fi tratate prin drenajul percutan al abcesului prin CT-ghidare sau, excepțional, ecoghidare (18).

Profilaxie – primară și secundară

Între măsurile de profilaxie primară adresate diverticulilor intestinului subțire ar putea intra, teoretic, un regim alimentar echilibrat și combaterea tulburărilor de dismotilitate intestinală.

Profilaxia secundară se referă la indivizii asimptomatici cărora li s-a diagnosticat boala cu

ocazia unor explorări complementare. Măsurile sunt strict igieno-dietetice şi medicamentoase, rezecţia chirurgicală nefiind indicată. Se are în vedere combaterea stazei intradiverticulare şi a factorilor care ar putea crea condiţii de hiperpresiune intraluminală intestinală cronică.

Reintegrare socioprofesională

Pacienţii care au traversat episoade de complicaţii rezolvate conservator sau chirugical evoluează, în general, favorabil, astfel încât reintegrarea lor socioprofesională nu ridică probleme particulare.

Bibliografie

1. Chiu EJ, Shyr YM, Su CH et al. Diverticular disease of the small bowel. Hepato-gastroenterology 2000; 47(31): 181-184.

2. Hardford WV. Diverticula of the hypopharinx and esophagus, the stomach and the small bowel. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management,* ed. VI. Philadelphia: WB Saunders 1999.

3. Umbricht-Sprungli RE, Hollinger A, Meier L, Largiader F. Die Komplikationen von Divertikeln im oberen Dunndarm. Drei Fallbesprechungen und Literaturubersicht. Chirurg 1992; 63(7): 568-571.

4. Dive CH. *Gastro-entérologie clinique,* vol.II. Dinant: L. Bourdeaux-Capelle SA 1989; 54-56.

5. Eastwood GL. Gastric and duodenal diverticula. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE eds. *Textbook of Gastroenterology,* ed. II. Lippincott Raven Publishers 1996.

6. Psathakis D, Utschakowski A, Muller G et al. Clinical significance of duodenal diverticula. J Am Coll Surg 1994; 178: 257-260.

7. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T. No significant correlation between histologic changes of the papilla of Vater and juxtapapillary diverticulum. Special reference to the pathogenesis of gallstones. Scand J Gastroenterol 1992; 27(11): 951-956.

8. Badea R, Dumitraşcu DL. Tubul digestiv. În: Badea IR, Dudea SM, Mircea PA, Stamatian F eds. *Tratat de ultrasonografie clinică,* vol. I. Bucureşti: Ed. Medicală 2000; 274-357.

9. Sahdstad O, Osnes T, Skar V et al. Common bile duct stones are mainly brown and associated with duodenal diverticula. Gut 1994; 35: 1464-1467.

10. Huguenin A, Tiveilliot F, Dell'Erba U et al. Les diverticules jéjuno-iléaux acquis (Meckel exclus). Ann Chir 1999; 53(6): 522-526.

11. Kongara KR, Soffer EE. Intestinal motility in small bowel diverticulosis. A case report and review of the literature. J Clin Gastroenterol 2000; 30(1): 84-86.

12. Maglinte DD, Chernish SM, De Weese R et al. Acquired jejunoileal diverticular disease: subject review. Radiology 1986; 158(3): 577-580.

13. Mickley V, Reismann B. Haufigkeit und Bedeutung der Pseudo-divertikulose des Dunndarmes. Dtsch med Wschr 1989; 114(33): 1237-1241.

14. Sibille A, Willocx R. Jejunal diverticulitis. Amer J Gastroenterol 1992; 87(5): 655-658.

15. Krishnamurthy S, Kelly MM, Rohrmann CA, Schuffler D. Jejunal diverticulosis. A heterogenous disorder caused by a variety of abnormalities of smooth muscle or myenteric plexus. Gastroenterology 1983; 85: 538-547.

16. Chaussade S, Akue-Goeh K, Grandjouan S et al. Étude de la motricité intestinale dans les diverticuloses de l'intestin grêle. Gastroentérol Clin Biol 1991; 15(1): 16-21.

17. Sales JP, Berger A, Barbier JP, Cugnenc PH. Les diverticules jéjuno-iléaux (Meckel exclus). A propros de 10 observations. J Chir 1992; 129: 73-77.

18. Kurdziel JC, Dondenlinger RF. Percutaneous management of fluid collections. Intraperitoneal fluid collections. In: Dondenlinger RF, Rossi P, Kurdziel JC, Wallace S eds. *Interventional Radiology.* Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag 1990; 102-130.

19. Cross MJ, Snyder SK. Laparoscopic-directed small bowell resection for jejunal diverticulitis with perforation. J Laparoscopic Surg 1993; 3(1): 47-49.

20. Grigorescu M. Metode de explorare în bolile intestinale. Explorări funcţionale digestive. În: Grigorescu M, Pascu O eds. *Tratat de gastroenterologie clinică,* vol. I. Bucureşti: Editura Medicală 1996; 458-466.

21. Haiderer O, Wustinger E. Die akute Diverticulitis des Jejunum. Eine selten diagnostizierte Ursache der Peritonitis. Wiener Med Wscht 1991; 141(3); 45-46.

22. Wilcox RD, Shatney CH. Massive rectal bleeding from jejunal diverticula. Surg Gynecol Obstet 1987; 165(5): 425-428.

23. de Bree E, Grammatikakis J, Christodoulakis M, Tsiftsis D. The clinical significance of acquired jejunoileal diverticula. Amer J Gastroenterol 1998; 93(12): 2523-2528.

TUMORILE INTESTINULUI SUBŢIRE

Radu Străin

Tumorile epiteliale şi mezenchimale ale intestinului subţire

Epidemiologie

Deşi intestinul subţire reprezintă 90% din suprafaţa mucoasei gastrointestinale, tumorile intestinului subţire constituie doar 1% din neoplasmele gastrointestinale şi 0,3% din toate tumorile (1). Incidenţa estimată este de 1,4 la 100.000 de locuitori.

Patogeneză

Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica rata redusă a incidenţei tumorilor intestinului subţire (2):

- conţinutul lichid al intestinului subţire ar determina o mai mică iritaţie a mucoasei, în comparaţie cu conţinutul mai solid al colonului;
- tranzitul relativ rapid al conţinutului intestinului subţire ar oferi un timp de expunere mai scurt la acţiunea carcinogenilor;
- popularea bacteriană mult mai redusă a intestinului subţire poate determina o transformare mai redusă a acizilor biliari, de către microorganismele anaerobe, în carcinogeni potenţiali;
- benzpirenul (carcinogenetic din alimente) este transformat într-un metabolit mai puţin toxic de către benzpirenhidroxilaza, prezentă în concentraţii mai mari în intestinul subţire faţă de stomac sau colon;
- ţesutul limfoid bine reprezentat la nivelul intestinului subţire poate juca un rol protector.

Factori favorizanţi

Expunerea directă la acţiunea carcinogenilor este importantă pentru apariţia tumorilor intestinului subţire: dieta – consumul de carne roşie şi alimente conservate prin sărare – a fost asociată cu un risc crescut, ceea ce nu este valabil pentru fumat şi alcool (2).

Există, de asemenea, un număr de boli asociate cu o incidenţă crescută a tumorilor intestinului subţire: sindromul Peutz-Jeghers (polipi hamartomatoşi mai ales jeunoileali); boala Crohn (adenocarcinom); sindromul Gardner (adenoame); polipoza colonică familială (adenoame); boala celiacă (limfoame, carcinoame); stări de imunodeficienţă şi boli autoimune (limfoame).

Aceste boli au mecanisme diferite prin care se asociază neoplasmelor intestinului subţire (de exemplu, sindromul Gardner este o variantă a FAP şi este asociat cu o mutaţie care favorizează formarea tumorilor la nivelul intestinului subţire şi gros) (3).

Tablou clinic

Mulţi pacienţi cu tumori maligne sunt asimptomatici până în momentul în care tumoarea s-a extins dincolo de stadiul rezecabil. Cele mai

frecvente simptome de la debut sunt: *ocluzia intermitentă, invaginația, hemoragiile oculte, durerea abdominală* și *o masă abdominală palpabilă*. Perforațiile și hemoragiile digestive sunt rare.

În mod obișnuit, tabloul clinic de la debut nu este diferit pentru leziunile benigne sau maligne: astfel, din 49 de pacienți cu tumori ale intestinului subțire (17 benigne și 32 maligne), cei cu tumori benigne au debutat mai frecvent cu hemoragii digestive (29% față de 6%) sau au fost mai des asimptomatici (47% față de 6%) (4). Cei cu tumori maligne au acuzat adesea dureri abdominale (63% față de 24%) și scădere ponderală (38% față de 0%). Majoritatea tumorilor descoperite accidental la autopsie erau benigne.

Natura vagă și nespecifică a acestor simptome face diagnosticul dificil, cu un interval de timp mediu de cca 30 de săptămâni de la debutul simptomatologiei până la intervenția chirurgicală (4).

Prognosticul cel mai bun îl au limfoamele diagnosticate precoce, tumorile carcinoide și sarcoamele care pot fi rezecate chirurgical. Cu toate acestea, 25-30% dintre leziunile maligne au deja metastaze la distanță în momentul diagnosticului (1).

Particularități morfoclinice

Leziunile benigne includ adenoame, leiomioame, fibroame și lipoame (tabelul I și II).

Din punct de vedere histologic, cele mai întâlnite leziuni maligne sunt tumorile carcinoide, adenocarcinoamele și limfoamele, cu o distribuție a incidenței după cum urmează: tumori carcinoide 41%, adenocarcinoame 24%, limfoame 22% și sarcoame 11% (1).

Tumorile carcinoide au fost mai frecvent întâlnite în ileon și jejun, în timp ce adenocarcinoamele – altele decât cele asociate cu boala Crohn – sunt mai întâlnite în intestinul subțire proximal.

Adenoamele

Există 3 tipuri majore de adenoame benigne ale intestinului subțire: viloase simple, tubulare și adenoamele glandelor Brunner.

Adenoamele viloase au un potențial important de transformare malignă – celulele maligne fiind descoperite în 42% dintre adenoamele viloase (7) cu o evoluție adenom-carcinom similară cu cea a cancerului colorectal (8). În plus, o parte din acești pacienți dezvoltă adenoame colonice sincrone, ceea ce ar impune efectuarea colonoscopiei la toți bolnavii care prezintă adenoame viloase ampulare sau ale duodenului. Porțiunea superficială a acestor tumori poate avea aspect benign, zonele de adenocarcinom fiind profunde (7). Debutul obișnuit se face prin hemoragie sau ocluzie intestinală sau prin obstrucția căilor biliare.

Adenoamele tubulare au un potențial de malignizare mai redus, sunt situate cel mai frecvent în duoden, sunt asimptomatice de obicei, dar pot da naștere la hemoragii sau ocluzii.

Adenoamele glandelor Brunner sunt rare, fiind determinate de hiperplazia glandelor exocrine ale mucoasei duodenale proximale.

Leiomioamele

Sunt mase unice, ferme, bine delimitate, albcenușii, care iau naștere din peretele intestinului subțire. Microscopic, sunt formate din celule musculare netede bine diferențiate. Aceste tumori cresc de obicei extraluminal, fiind detectate din acest motiv doar atunci când creșterea lor depășește vascularizația, determinând necroza centrală, ulcerații și hemoragii intraluminale. În cazurile în care dezvoltarea lor se face intraluminal, ocluzia poate fi simptomul inițial.

Tabelul I

Clasificarea tumorilor intestinului subțire

Tumori epiteliale benigne	Adenoame	
Tumori epiteliale maligne	Adenocarcinom primitiv	
	Adenocarcinom secundar	
	Tumori carcinoide (celule enterocromafine)	
Boli limfoproliferative	Hiperplazia limfoidă	
	Boala imunoproliferativă a intestinului subțire	
	Limfoame maligne	Limfoame Hodgkin
		Limfoame nonHodgkin
		Plasmocitom
		Leucemii
		Macroglobulinemia
Tumori mezenchimale benigne	Leiomioame	
	Lipoame	
	Fibroame	
	Neurinoame	
Tumori mezenchimale maligne	Leiomiosarcoame	
	Liposarcoame	
	Fibrosarcoame	
	Neurosarcoame	
Hamartoame	Sindromul Peutz-Jeghers	
	Sindromul Cronkhite-Canada	
	Neurofibromatoza	

Lipoamele

Apar cel mai des în ileon și duoden. Se dezvoltă fie din țesutul adipos submucos, fie din grăsimea seroasă, putând determina ocluzii sau pot fi descoperite întâmplător. Lipoamele sunt leziuni submucoase care, în secțiune, prezintă țesut grăsos omogen. Expresia lor la CT este de leziune cu densitate scăzută (9).

Alte leziuni benigne

Dintre acestea, tumorile desmoide pot crește intraluminal, determinând ocluzii, sau extraluminal, cu apariția unor mase palpabile. Hemangioamele sunt rare, dar determină sângerări.

Adenocarcinoamele

Adenocarcinoamele reprezintă 25-50% dintre cancerele intestinului subțire (1,10). Apar de obicei la vârste de 50-70 de ani, mai ales la bărbați. Riscul de adenocarcinom poate fi mai mare la pacienții care au fost diagnosticați cu cancer colorectal, sugerând astfel o posibilă etiologie comună (11). Tumorile apar în intestinul subțire proximal, cu o scădere a incidenței de la nivelul duodenului spre jejun și ileon. Explicația acestei tendințe rezidă în metabolizarea sau diluarea carcinogenilor ingerați pe parcursul tranzitului de-a lungul intestinului subțire sau în interacțiunea cu secrețiile biliopancreatice (12). 60% dintre adenocarcinoame sunt periampulare, putând determina icter obstructiv. O excepție față de localizarea proximală o reprezintă bolnavii sufe-

rind de boală Crohn, când 70% dintre tumori sunt la nivelul ileonului.

Adenocarcinoamele intestinului subțire au tendința de a metastaza precoce în ganglionii limfatici regionali, determinând o supraviețuire la 5 ani de numai 20%, decesul survenind din cauza carcinomatozei sau metastazelor la distanță (13).

Dezvoltarea adenocarcinomului la pacienții cu boală Crohn trebuie suspectată la acei pacienți cu o evoluție lungă a bolii la care apar modificări clinice, cum este ocluzia intestinală, care nu cedează la terapia medicală obișnuită (14). Diagnosticul se face foarte rar preoperator (fig. 1) deoarece simptomatologia este similară cu cea determinată de boala Crohn complicată cu stricturi inflamatorii sau fibroase (15).

Leziunile metastatice

Intestinul subțire este locul predilect pentru metastaze gastrointestinale ale melanomului malign. Neoplasmele mamare, pulmonare și renale pot determina – pe cale hematogenă – metastaze la nivelul intestinului subțire, iar tumorile cervicale, ovariene și colonice, prin contiguitate.

Sarcoamele

Reprezintă aproximativ 1% dintre neoplasmele intestinului subțire, 50% dintre acestea fiind maligne. Cel mai frecvent sunt întâlnite în jejun, ileon și diverticulul lui Meckel. Sarcoamele se dezvoltă obișnuit extraluminal, determinând tardiv ocluzii. Alte simptome asociate sunt durerile abdominale, scăderea ponderală, hemoragiile, perforațiile sau masele tumorale palpabile.

Leiomiosarcomul este cel mai des întâlnit. Aceste tumori sunt identice macroscopic cu leiomioamele, iar diferențierea microscopică este dificilă, bazându-se pe numărul de mitoze, atipiile nucleare, prezența necrozelor etc. Metastazarea se face local sau la distanță, pe cale hematogenă.

Tabelul II

Tipuri de tumori ale intestinului subțire în raport cu factorii de risc, localizare și debut

	Factori de risc	Localizare	Debut
Adenom	S. Gardner, FAP	Duoden, ampula	Ocluzie, hemoragie
Leiomiom			Ocluzie, hemoragie
Lipom			Ocluzie, hemoragie
Fibrom			Ocluzie, masă asimptomatică
Hemangiom			Hemoragie
Carcinom	Boala Crohn	Duoden, ileon	Ocluzie, hemoragie, masă palpabilă
Carcinoid		Ileon	Frecvent asimptomatice, ocluzie, sindrom carcinoid
Limfom	Boala celiacă, boli autoimune, imunosupresie	Ileon	Astenie, scădere ponderală, dureri, ocluzie, masă palpabilă, hemoragie
Sarcom		Jejun, ileon, diverticul Meckel	Ocluzie, dureri, hemoragie
Neuroendocrine		Partea superioară a intestinului subțire	Masă palpabilă, simptome hormon-specifice
Metastaze	Melanoame, neoplasm mamar, pulmonar, ovarian, colonic, cervical		Ocluzie, hemoragie

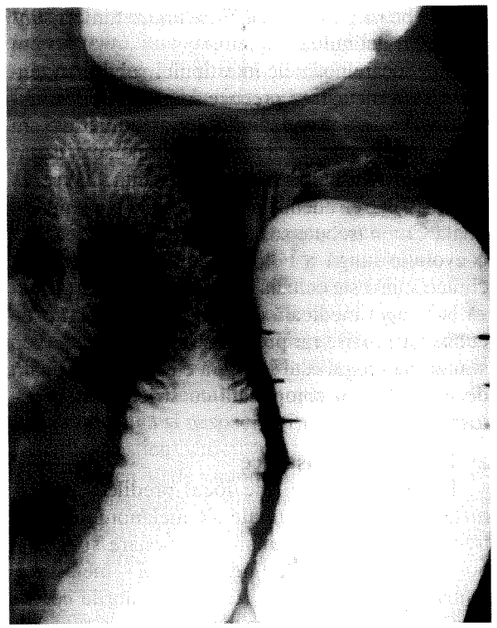


Fig. 1. Adenocarcinom jejunal. Examen baritat descendent.

Tumorile neuroendocrine

Includ gastrinomul duodenal şi somatostatinomul, carcinoamele neuroendocrine şi paragangliomoamele (16,17). Aceste tumori se prezintă ca statusuri hiperfuncţionale sau, mai rar, ca mase tumorale. Au mai fost descrise şi schwanoame maligne ale intestinului subţire (18).

Diagnostic

Este dificil din cauza rarităţii acestor boli, precum şi din cauza naturii nespecifice sau vagi a simptomatologiei. Din aceste motive, diagnosticul se pune cu întârziere, de obicei în stadii avansate, cu prognostic prost (19-21).

Manifestările clinice ale neoplasmelor intestinului subţire pot include unul sau mai multe semne: *dureri abdominale* (frecvente), *ocluzii* (mai rar la tumorile benigne), *hemoragiile oculte* (50% dintre tumorile maligne), *hemoragiile digestive* (rare), *scăderea ponderală* (50% dintre tumorile maligne), *masă tumorală abdominală palpabilă* (40% dintre tumorile maligne), *perforaţii* (10% dintre tumorile maligne), *icter* (rar în tumorile benigne ampulare, 80% dintre tumorile maligne ampulare), *flush* (doar în tumorile carcinoide), *diaree* (rară în tumorile benigne, frecventă în tumorile carcinoide) (5).

Întârzierea în stabilirea diagnosticului este pusă pe seama tendinţei pacienţilor de a se prezenta la medic după mult timp de la debutul simptomelor.

Sunt disponibile multiple metode diagnostice (tabelul III).

Tratamentul tumorilor benigne

Este în funcţie de tipul de neoplasm constatat.

Adenomul

Adenoamele simple tubulare şi tumorile glandelor Brunner au un potenţial redus de malignizare. Aceste adenoame sunt rezolvate prin polipectomie endoscopică, rezecţie locală simplă, sau rezecţie submucoasă (20,21).

Adenoamele viloase au un potenţial de malignizare similar cu adenoamele colonice (ad 30%). Cu toate acestea, polipectomia endoscopică sau simpla rezecţie este suficientă dacă în piesa excizată nu se observă elemente de carcinom invaziv (19-21).

În cazul adenoamelor periampulare, au fost emise multe păreri în favoarea pancreaticoduodenectomiei radicale (operaţia Whipple), datorită dificultăţii diagnosticului preoperator şi a

Tabelul III

Teste folosite în diagnosticul tumorilor intestinului subţire

	Avantaje	Dezavantaje
Rx abdomen pe gol	Ocluzii	Nespecific
Pasaj baritat cu urmărire	Mase tumorale, leziuni de mucoasă, invaginaţii	Nu poate stadializa leziunea
Enteroclismă	Mai sensibil decât urmărirea tranzitului intestinal, „dublu contrast" cu Bariu + metilceluloză	Impune sonda duodenală, experienţă tehnică
CT	Permite stadializarea, poate ajuta la diagnosticul tipului tumorii	Nu vizualizează lumenul sau suprafaţa mucoasei
Endoscopie superioară	Vizualizare directă a suprafeţei mucoasei duodenale, permite biopsii şi polipectomii	Examinare limitată la duoden, invaziv
***Push* enteroscopie**	Vizualizare extinsă până la nivelul jejunului proximal, permite biopsii	Invaziv, examinare limitată, utilizează colonoscop pediatric
Enteroscopie	Mai sensibilă decât enteroclisma, vizualizare a 70% din intestinul subţire	Nu permite biopsiile, greu de tolerat, durată mare (8 ore), accesibilitate limitată

rezecţiei fără sacrificarea ampulei. Cu toate acestea, un studiu mai vechi (28) a demonstrat că excizia submucoasă oferă rezultate acceptabile pe termen lung, dacă tumoarea nu prezintă arii de cancer invaziv; 17% dintre aceste adenoame au recidivat după 5 ani de urmărire. Adenoamele maligne periampulare necesită chirurgie radicală, cu o speranţă de viaţă la 5 ani de cca 45% (28).

Leiomioamele

Sunt mai frecvente la nivelul jejunului, putând atinge dimensiuni considerabile, chiar palpabile înaintea stabilirii diagnosticului. Aceste tumori sunt greu de diferenţiat de leiomiosarcoamele maligne, deşi această distincţie este importantă deoarece terapia diferă esenţial. Într-o serie de 131 de pacienţi, un index al mitozelor 2 a identificat un grup de bolnavi care au beneficiat de o rezecţie mai extinsă (30). La 67% dintre aceşti pacienţi s-au realizat rezecţii limitate, fără recidive la cei cu un index < 2, comparativ cu doar 16% dintre cei cu un index mai mare.

Lipoamele

Nu au potenţial malign. Rezecţia se impune doar dacă sunt simptomatice.

Sindromul Peutz-Jeghers

Boală autosomal-dominantă, cu penetranţă variabilă, este caracterizată prin pigmentaţia melanică cutaneomucoasă şi polipi gastrointestinali. Aceste leziuni sunt hamartoame care apar în primul rând la nivelul jejunului şi ileonului, cu un potenţial redus de malignizare. De aceea, tratamentul este limitat la segmentele responsabile pentru simptomatologie (19,27).

Tratamentul tumorilor maligne

Adenocarcinomul

Trebuie tratat chirurgical, prin rezecţii segmentare largi, cu evidare ganglionară. Pancreaticoduodenectomia poate fi necesară pentru tumorile situate pe DII sau DIII, în timp ce hemicolectomia dreaptă este indicată pentru tumorile ileonului distal. Rezecţiile mezenterice corespunzătoare pot fi limitate uneori de proximitatea ganglionilor sau a tumorii cu artera mezenterică superioară.

Prognosticul acestor tumori este în general rezervat, deoarece boala este avansată în momentul diagnosticului. Speranţa de viaţă la 5 ani se situează între 15-35% (19-21), rezultatele depinzând de invadarea sau nu a ganglionilor. Mai multe studii au demonstrat o supravieţuire de 60-70% la bolnavii fără invadare ganglionară (31,32).

Rolul chimioterapiei nu este clarificat. Singurul studiu publicat în 1984 cuprindea 14 pacienţi cu metastaze, care au primit chimioterapie cu una sau mai multe substanţe (33), dar răspunsul a fost observat doar la 2 bolnavi, iar supravieţuirea a fost doar de 9 luni.

Leiomiosarcomul

Se dezvoltă frecvent la dimensiuni considerabile înainte de apariţia simptomelor care determină pacientul să se prezinte la medic. Leiomiosarcoamele se extind prin contiguitate sau pe cale hematogenă în ficat, plămân sau oase. Metastazele ganglionare sunt rare. Tratamentul constă din rezecţia largă în bloc, inclusiv a mezenterului asociat, limfadenectomia extinsă nefiind necesară.

Ratele de supravieţuire sunt variabile, mai ales în funcţie de indexul mitozelor (34,35). Într-un studiu, bolnavii cu index scăzut au avut o speranţă de viaţă fără boală de 80% la 8 ani (35), spre deosebire de cei cu un index mare (sub 18 luni).

Rezecţiile paleative şi by pass-ul intestinal pot fi necesare în cazul tumorilor cu creştere lentă. Chimioterapia adjuvantă şi radioterapia au fost folosite în cazuri izolate, cu răspunsuri pozitive ocazionale, dar per ansamblu răspunsul a fost minim sau nul (36).

Leziunile metastatice

Intestinul subţire poate fi locul de metastazare a cancerelor mamar, pulmonar, gastric sau renal, prin extensie directă sau diseminare hematogenă. Terapia acestor leziuni este paliativă, rezecţiile limitate sau by pass-ul intestinal rezolvând de obicei simptomele.

Melanomul malign este o posibilă excepţie, aceste tumori având o predilecţie pentru metastazarea la nivelul intestinului subţire. La acei bolnavi cu metastaze de melanom malign neidentificat, rezecţia agresivă poate îmbunătăţi totuşi calitatea vieţii şi – posibil – durata de supravieţuire fără boală (37).

Tumorile carcinoide şi sindromul carcinoid

Tumorile carcinoide

Reprezintă până la 40% dintre tumorile primitive ale intestinului subţire, fiind cele mai frecvente tumori neuroendocrine ale aparatului digestiv (38-40). Deşi au fost raportate la vârste cuprinse între 20-80 de ani, incidenţa maximă apare între 50-60 de ani. Incidenţa este mai mare

în prezența altor cancere (colon, stomac, plămân și glandă mamară).

Tumorile carcinoide își au originea în celulele Kulchitsky, de fapt celule enterocromafine localizate în criptele lui Lieberkühn.

Morfopatologie

Aceste tumori au fost numite carcinoide deoarece păreau diferite morfopatologic și cu un comportament clinic mai puțin agresiv în comparație cu adenocarcinoamele intestinale (41). Tumorile carcinoide își au originea în celulele enterocromafine ale tractului gastrointestinal. Termenul de enterocromafin se referă la capacitatea de a se colora cu cromat de potasiu (cromafină), o caracteristică a celulelor care conțin serotonină. Macroscopic, tumorile carcinoide sunt leziuni submucoase bine delimitate, cu un aspect galben pe secțiune datorită conținutului lipidic mare.

Tumorile carcinoide au fost împărțite pe baza originii embriologice a diferitelor porțiuni ale tractului gastrointestinal în (42) tumori ale endoblastului anterior (plămâni, bronhii și stomac), ale endoblastului mediu (intestinul subțire, apendicele, colonul proximal) și ale endoblastului posterior (colon distal, rect, tractul genitourinar). Diferitele tipuri de tumori se corelează cu aspectul morfologic, afinitatea față de Ag și manifestările clinice.

Pe lângă această clasificare pe baze embriologice, tumorile carcinoide se mai împart – după aspectul histologic – în „tipice" și „atipice" (anaplazice) (43). Tumorile „tipice" sunt bine diferențiate, conținând celule mici cu nuclei rotunzi. S-au descris 5 tipuri histologice distincte (44):

- insular;
- trabecular;
- glandular;
- nediferențiate;
- mixte.

Prin comparație cu tumorile tipice, carcinoidele anaplazice au atipii nucleare, o activitate mitotică mai mare și conțin arii de necroză.

În ciuda acestor diferențieri histologice, manifestările biologice ale tumorilor carcinoide nu corespund totdeauna cu caracterele lor morfologice. Diagnosticul diferențial între tumorile carcinoide benigne și maligne trebuie să se bazeze în primul rând pe prezența/absența metastazelor, și nu pe histologie exclusiv, deoarece chiar tumorile maligne pot să arate puțin sau chiar deloc pleiomorfism celular, hipercromie sau activitate mitotică crescută. Potențialul de metastazare se corelează cu dimensiunea și localizarea tumorii primitive.

Tumorile carcinoide ale intestinului subțire (40% din totalul neoplasmelor de la acest nivel) (45) își au originea în celulele endocrine intraepiteliale, spre deosebire de carcinoidele apendiculare, care iau naștere din celulele endocrine subepiteliale (43).

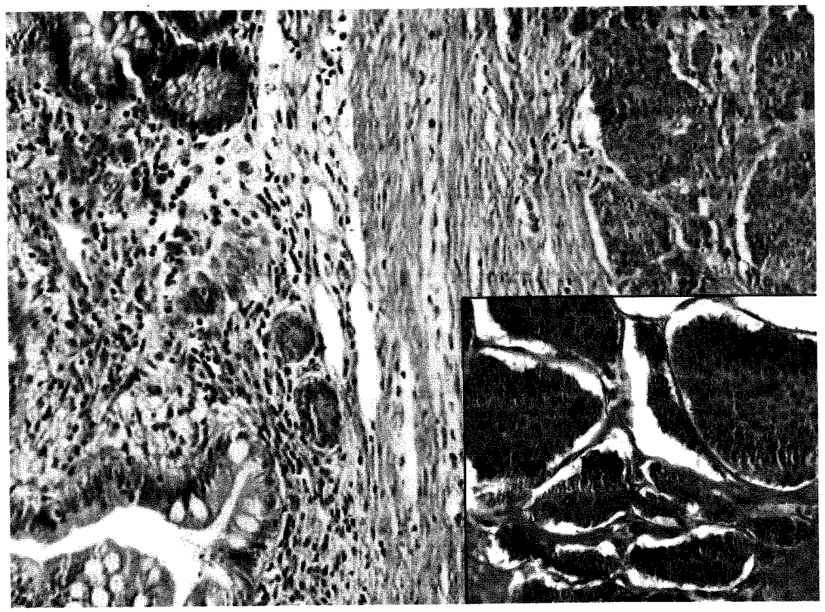


Fig. 2. Tumoare carcinoidă a intestinului subțire (HE – 10X).

Tablou clinic

Simptomatologia variază după localizarea tumorii, care poate fi apendiculară, gastrică, a intestinului subțire, colonică, rectală și pulmonară. Pot apărea: *manifestări cutanate – flush* – 85%, telangiectazii – 25%, cianoză – 18%, pelagră – 7% – mediate probabil de bradikinină, *manifestări abdominale – dureri și diaree* – 75-85% – mediate de serotonină, *manifestări cardiace* – leziuni valvulare drepte – 40% sau stângi – 13%, *manifestări respiratorii* – bronhoconstricție – 19%.

Tumorile carcinoide sunt în general asimptomatice și sunt diagnosticate accidental la endoscopie, intervenții chirurgicale sau autopsie, dar pot debuta și cu ocluzie, hemoragie, ulcerații sau invaginații. Cel mai des sunt localizate în ultimii 60 cm ai intestinului subțire, de la nivelul valvei ileocecale (46).

Sindromul carcinoid – flush intermitent, hipotensiune, diaree, bronhospasm – apare în cca 10% dintre tumorile carcinoide intestinale, de obicei în stadiul metastatic (46). În acest stadiu avansat, pacienții mai pot prezenta anorexie, scădere ponderală și astenie.

Cel mai întâlnit mod de prezentare este un bolnav de 60-70 de ani, cu dureri abdominale vagi, nespecifice (40% dintre cazuri) sau cu subocluzie ori ocluzie a intestinului subțire, având de multe ori metastaze ganglionare sau hepatice (47, 48). Ocluzia intestinală sau durerea abdominală pot fi consecința invaginației sau a efectului mecanic al tumorii prin invazie directă, sau din cauza ischemiei mezenterice secundare fibrozei și angiopatiei locale, cu scurtarea și fibrozarea mezenterului, ceea ce îi conferă un aspect radiologic destul de caracteristic: combinații de angulări abrupte ale intestinului cu imagini în lacună (49).

Durerea abdominală mai poate fi consecința compromiterii irigației mezenterice de metastazele ganglionare masive de la acest nivel sau din cauza invaziei tumorale a vaselor mezenterului și/sau a metastazelor microvasculare (49). Un rol posibil în procesul ischemiei poate să-l joace și efectul vasospastic al serotoninei produse de tumoare.

Tumorile sunt multiple la cca 30% dintre pacienți. Aproape 90% dintre carcinoidele nonapendiceale prezintă deja metastaze în momentul diagnosticului. Metastazele sunt mai frecvente în cazul tumorilor mari: într-un studiu mai vechi (42) metastazele hepatice au fost descoperite la 18% dintre pacienții cu tumori < 2 cm, față de 45% la cei cu tumori mai mari.

Sindromul carcinoid

Reprezintă o constelație de simptome mediate de factori umorali variați, secretați de unele tumori carcinoide. Aceste tumori sintetizează, stochează și eliberează o varietate de polipeptide, amine și prostaglandine, unii din acești produși fiind responsabili pentru sindromul carcinoid.

Tumorile carcinoide pot apărea oriunde la nivelul tractului gastrointestinal, la nivelul bronhiilor și ocazional în alte locuri. Ficatul inactivează produșii bioactivi ai tumorilor carcinoide. Așa se explică de ce pacienții cu tumori carcinoide gastrointestinale prezintă sindrom carcinoid doar când au deja metastaze hepatice, care determină secreția produșilor tumorilor în venele hepatice (52).

Fiziopatologie

Cei mai importanți produși ai tumorilor carcinoide sunt: aminele (inclusiv histamina), kalikreina și prostaglandinele.

Metabolismul triptofanului

Aproape în toate cazurile de sindrom carcinoid se produce alterarea acestui metabolism. La individul sănătos, cca 1% din triptofanul din dietă este transformat în serotonină, această valoare crescând la aproximativ 70% dintre bolnavi (53). Serotonina este ulterior metabolizată în acid 5-hidroxiindolacetic (HIAA). Unele carcinoide (gastrice, bronșiale) nu posedă decarboxilaza care transformă 5-hidroxitriptofanul în serotonină (54), deci nu vor determina sindrom carcinoid, chiar dacă există metastaze hepatice (54). Aceste tulburări ale metabolismului triptofanului pot explica multe din manifestările sindromului carcinoid:

- la pacienții cu tumori metastatice, transformarea triptofanului în serotonină poate da naștere la deficiența triptofanului, care este caracterizată prin sinteza deficitară a proteinelor, hipoalbuminemie și insuficiența acidului nicotinic, cu sau fără manifestări de pelagră (piele aspră, glosită, stomatită, confuzie mintală) (55);
- producția tumorală de serotonină este cea mai plauzibilă cauză a diareei din sindromul carcinoid, serotonina stimulând secreția și motilitatea intestinală, reducând absorbția intestinală (56,57);
- serotonina poate stimula, de asemenea, *dezvoltarea fibroblaștilor și a fibrogenezei;* aceste efecte pot determina fibroze peritoneale și ale aparatului valvular cardiac, care sunt asociate sindromului carcinoid (58);
- serotonina nu produce *flush* cutanat (59).

Histamina

Carcinoidele gastrice produc histamină, care poate fi responsabilă pentru flush, fapt susținut și de ameliorarea flush-ului prin administrare de blocanți H_1 și H_2 (60). Producția tumorală de histamină poate fi incriminată și pentru incidența crescută a ulcerului peptic duodenal la acești pacienți.

Kalikreina

Unele tumori carcinoide produc kalikreina, o proteină ce clivează kinina din kininogenele plasmatice. Bradikinina, produs al acestui clivaj, cu timp de înjumătățire scurt, este un puternic vasodilatator și poate fi cauza *flush*-ului la unii bolnavi (61). Kininele stimulează și motilitatea intestinală și permeabilitatea vasculară (62).

Prostaglandinele

La individul sănătos, PG E și F stimulează motilitatea intestinală și secreția fluidelor în tractul gastrointestinal (63). Deși au niveluri crescute în sindromul carcinoid, rolul lor este neclar (64).

Polipeptidele

Tumorile carcinoide pot secreta insulină, ACTH, gastrină, peptidul vasoactiv intestinal (VIP) sau somatostatină, dar consecințele lor clinice sunt rare. Unele tumori secretă tahikinine (substanța P, neurokinina A, neuropeptidul K), dar al căror nivel seric crescut nu se corelează cu *flushing*-ul sau diareea (65).

Tablou clinic

70-80% dintre bolnavii cu sindrom carcinoid prezintă tumori carcinoide ale intestinului subțire, dar expresia clinică este variabilă (54): 10% dintre tumorile carcinoide ale intestinului subțire, 1% dintre cele ale intestinului gros, < 1% dintre cele ale apendicelui și nici unul din cele rectale. După cum am mai menționat, bolnavii cu tumori carcinoide nu vor avea sindrom carcinoid, în absența metastazelor.

Flushing-ul cutanat

Constituie cea mai netă manifestare a sindromului carcinoid, apărând la 85% dintre pacienți. *Flushing*-ul tipic sindromului carcinoid, asociat tumorilor carcinoide ale jejunului, ileonului și apendicelui, se caracterizează prin debutul acut, brutal, cuprinzând fața, gâtul și toracele anterior, cu o coloratie roșie-violacee, asociate cu o senzație discretă de arsură, pe durata a 20-30 secunde. *Flushing*-ul sever se asociază cu scăderea TA și creșterea pulsului. Odată cu progresia bolii, episoadele au o durată mai mare, iar coloratia devine mai difuză și mai cianotică. Majoritatea episoadelor de flush apar spontan, dar pot fi provocate de ingestia de alimente, alcool, defecație, emoții, palparea ficatului, anestezie (66-68). Episoadele induse de anestezia generală pot dura ore și pot fi însoțite de hipotensiune arterială severă („criza carcinoidă").

Criza carcinoidă

Criza carcinoidă reprezintă o stare gravă a pacienților caracterizată prin: *flushing* foarte accentuat, variații extreme ale TA, bronhoconstricție, aritmii, stare stuporoasă sau comatoasă care poate dura ore până la zile. Acest sindrom poate apărea spontan, după palparea tumorii (la pat sau intraoperator), în timpul inducerii anesteziei, după chimioterapie sau embolizarea arterei hepatice, mai ales la bolnavii cu stadii avansate ale bolii (38,100). Criza carcinoidă poate fi fatală.

Telangiectaziile

Aceste leziuni vasculare purpurice, similare celor din acneea rosacee, apar tardiv, fiind secundare vasodilatației prelungite din cursul sindromului carcinoid. Apar la nivelul nasului, buzei superioare și regiunii malare.

Diareea

De tip secretor, survine la 80% dintre pacienți. Numărul scaunelor poate varia între câteva și peste 30/zi, sunt apoase, fără sânge, explozive, acompaniate de crampe abdominale (consecința fibrozei mezenterice) (69).

Bronhospasmul

10-20% dintre bolnavi prezintă *wheezing* și dispnee, frecvent asociate *flushing*-ului. *Wheezing*-ul carcinoid trebuie diferențiat de astmul bronșic, deoarece terapia cu betaagoniști poate declanșa vasodilatație intensă, prelungită (70).

Valvulopatiile cardiace

Depozitele patognomonice de placarde fibroase se dezvoltă la nivelul cordului la cca 3-4% dintre bolnavii cu tumori carcinoide (71) și la 25-50% dintre cei cu sindrom carcinoid avansat (58,72). Aceste depozite apar în endocardul valvular, la nivelul cavităților cordului, uneori în intima arterelor pulmonare și a aortei. Majoritatea leziunilor apar la nivelul inimii drepte, iar leziunile valvulare caracteristice sunt regurgitarea tricuspidiană și stenoza pulmonară (71,72). Leziunile valvulare ale inimii stângi sunt mult mai rare, fiind asociate aproape întotdeauna cu șunturi atriale dreapta-stânga sau carcinoide bronșice.

Se consideră că serotonina este principala cauză a valvulopatiilor carcinoide. Această ipoteză este susținută de studii care au comparat bolnavii cu sindrom carcinoid și valvulopatii și pacienții fără leziuni cardiace (71). Bolnavii cu valvulopatii carcinoide au avut niveluri de 2-4 ori mai mari de serotonină serică, plasmatică și de 5-HIAA urinar, concluzii confirmate și în alte studii (73).

Alte manifestări clinice

Există un număr de alte manifestări asociate tumorilor carcinoide:

- incidența crescută a ulcerelor peptice la pacienții cu tumori carcinoide metastatice, cu sau fără sindrom carcinoid (76);
- modificarea metabolismului triptofanului către sinteza de cantități mari de serotonină poate da naștere *pelagrei* (55), iar alimentația precară, diareea sau malabsorbția augmentează acest proces;
- *hipotrofia musculară* apare ca rezultat al sintezei proteice deficitare;
- alături de *fibroza mezenterică* asociată tumorilor carcinoide, poate apărea *fibroza extinsă retroperitoneală, cu obstrucție ureterală* (77,78);
- *edemele maronii persistente ale feței* și, într-o mai mică măsură, ale extremităților pot fi manifestările tardive ale sindromului carcinoid la pacienții cu atacuri severe de *flushing* cutanat (79).

Explorări diagnostice

Multe tumori carcinoide sunt descoperite întâmplător, în cursul unor proceduri endoscopice sau radiologice indicate pentru alte motive. Când sunt simptomatice, evaluarea tumorilor carcinoide are 2 scopuri:

- dovedirea etiologiei carcinoide;
- localizarea tumorii.

Diagnosticul biologic al sindromului carcinoid

Excreția urinară de 5-HIAA

Cel mai util test diagnostic pentru sindromul carcinoid este măsurarea excreției urinare a 5-HIAA în 24 de ore. Acest test diagnostic are o sensibilitate de 75% și o specificitate de până la 100% (80), dar poate fi alterat prin ingestia anumitor medicamente sau alimente.

Excreția normală de 5-HIAA este de 2-8 mg/zi (10-42 μmol/zi). Valori de până la 30 mg/zi (157 μmol/zi) pot fi întâlnite la bolnavi cu sindroame de malabsorbție (enteropatie glutenică, boală Whipple), ca și după ingestia de alimente ce conțin cantități mari de triptofan (nuci, banane, kiwi, vinete, avocado, pătlăgele roșii). Majoritatea pacienților cu sindrom carcinoid are valori ale 5-HIAA urinar > 100 mg/zi (523 μmol/zi) (81). Valori mai reduse se întâlnesc la cei cu tumori carcinoide metastazate (50-260 mg/zi 262-1360 μmol/zi).

Concentrația cromograninelor

Cromograninele (numite A, B și C) sunt proteine stocate și eliberate împreună cu peptidele și aminele secretate de o mare varietate de țesuturi neuroendocrine. Tumorile neuroendocrine se asociază cu concentrații crescute de cromogranine (82). Ca regulă generală, concentrația cromograninelor este paralelă cu cea a excreției urinare a 5-HIAA.

Nu sunt de uz general în scop diagnostic, nefiind clară specificitatea lor. Cu toate acestea, concentrația cromograninei A > 5000 μg/L (83) și vârsta înaintată se consideră factori predictivi independenți ai supraviețuirii.

Concentrația sangvină a serotoninei

Este utilă când determinarea excreției urinare de 5-HIAA dă rezultate echivoce. Valorile normale *à jeun* sunt de 71-310 ng/mL (0,4-1,8 μmol/L) (84).

Testele de provocare

Provocarea *flushing*-ului folosind epinefrină sau pentagastrină este utilă la pacienții care descriu episoade de flush cutanat, dar au rezultate biologice echivoce.

- *testul de provocare cu epinefrină* se face prin administrarea unei doze bolus de 2 μg epinefrină, crescându-se cu 2 μg la fiecare 5 min, până la o doză totală de 10 μg; pacientul este supravegheat pentru *flushing*, hipotensiune sau tahicardie, care apar după 45-120 secunde după injectare, durând cel puțin 1 minut; dacă hipotensiunea persistă sau bolnavul acuză simptome, se vor administra 5 mg de fentolamină; acest test are o sensibilitate de aproape 100% (85,86);
- *testul de provocare cu pentagastrină* se face prin administrarea iv de pentagstrină 0,06 mg/kg corp; acest test este relativ nou, dar are avantajul de a produce *flushing*-ul și la pacienții cu tumori ai endoblastului anterior sau mediu (84,87).

Explorările imagistice

După confirmarea biologică a sindromului carcinoid (de obicei prin excreția 5-HIAA), se pune problema localizării tumorii prin TC abdominală și scintigrafia cu ^{111}Indiu-octreotid.

TC abdominală

Se realizează cu substanță de contrast administrată iv și per os; are o sensibilitate de cel puțin 87% în identificarea a cel puțin una din manifestările tumorilor carcinoide (9,69,88), permițând:

- stadializarea metastazelor hepatice (prezente invariabil la cei cu sindrom carcinoid intestinal);
- retracția mezenterului (secundar extensiei tumorii, precum și a țesutului fibros);
- afectarea ganglionilor limfatici mezenterici (măriți);
- tumoare primară (mai rar, datorită localizării submucoase).

Scintigrafia cu ^{111}Indiu-octreotid

Este utilă în localizarea tumorii, deoarece celulele tumorale au aproape întotdeauna receptori pentru somatostatină, o proprietate a mai multor neoplasme neuroendocrine, a unor limfoame și cancere pulmonare cu celule mici. Testul are o sensibilitate > 90% în identificarea tumorilor carcinoide la bolnavii cu sindrom carcinoid, fiind superior scintigrafiei cu metaiodobenzil-guanidinei (89,90). De asemenea, are o sensibilitate de cca 60% în identificarea tumorii primare, fiind mult superioară din acest punct de vedere CT.

Alte teste

Explorarea radiologică cu bariu și endoscopia, RMN-ul sau angiografia sunt rezervate pentru anumiți bolnavi suspectați de tumori carcinoide, care nu au putut fi vizualizate prin metodele expuse anterior.

Terapia tumorilor carcinoide

Tumorile carcinoide localizate

Terapia de elecție a tumorilor carcinoide localizate este rezecția chirurgicală. În cazul tumorilor de intestin subțire – care au potențial de metastazare indiferent de dimensiunea tumorii inițiale – intervenția chirurgicală trebuie să includă rezecția segmentară și extirparea lărgită a ganglionilor limfatici mezenterici (47,50).

Tumorile carcinoide extinse și sindromul carcinoid

Bolnavii cu sindrom carcinoid beneficiază de terapia diferitelor manifestări clinice ale sindromului.

Evitarea factorilor ce pot induce *flushing*-ul cutanat: alcoolul, activitatea fizică.

Formele ușoare de diaree răspund de obicei la codein fosfat, iar colestiramina poate ameliora simptomatologia la bolnavii care au suferit o rezecție ileală distală pentru îndepărtarea tumorii.

Fenomenul de bronhospasm poate fi tratat cu teofilină sau albuterol (agonist β-2 adrenergic care nu precipită *flush*-ul).

Un număr mare de medicamente poate fi folosit la bolnavii cu *flushing* sau forme mai severe de diaree (Octreotid, Prednison, Clorpromazină, Metildopa, Ciproheptadină etc.). La pacienții cu simptome severe, singurul medicament eficace este Octreotidul. Administrat în doze de 50 μg de 3 ori pe zi subcutan, *flushing*-ul și diareea au fost controlate la 75-80% dintre bolnavi (91,92). Uneori dozele de Octreotid trebuie crescute până la 500μg x 3/zi. Efectele secundare sunt durerile abdominale, steatoreea și, posibil, formarea de calculi biliari.

Mai recent a apărut o formă retard a analogului somatostatinei (Sandostatin LAR Depot), care se utilează în doze inițiale de 20 mg i.m. o dată pe lună (93). Cei ce nu tolerează octreotidul pot fi tratați cu Ciproheptadină – antagonist serotoninic (94).

Tratamentul chirurgical

Rolul chirugiei este limitat la pacienții cu sindrom carcinoid, deoarece aproape toți acești bolnavi au deja metastaze. Rezecția cu pretenții de radicalitate poate fi realizată rar, doar la bolnavii cu metastaze ganglionare sau hepatice operabile. Intervenția chirurgicală se recomandă pentru tumorile intestinului subțire, chiar în prezența metastazelor, pentru a preveni fibroza mezenterică.

Ameliorararea simptomatologiei poate fi realizată prin înlăturarea metastazelor hepatice (95,96), uneori chiar prin transplant hepatic (97), respectiv prin chirurgia cardiovasculară la cei cu afectare cardiacă (74).

Este important de notat că intervenția chirurgicală la bolnavii cu sindrom carcinoid este riscantă, din cauza riscului declanșării crizei carcinoide în timpul inducerii anesteziei sau a manipulării tumorii.

Rolul chirurgiei în aceste leziuni este încă insuficient studiat, deși s-a sugerat că intervenția chirurgicală este singurul tratament definitiv, prognosticul fiind mai bun dacă operația se face în absența simptomelor severe. Un alt studiu a demonstrat că vârsta bolnavilor în momentul înlocuirii valvei tricuspide era un factor predictiv al prognosticului (75). Pacienții peste 60 de ani au avut o mortalitate de 56% la 30 de zile față de 0% la bolnavii mai tineri.

Chimioterapia

Au fost încercate o multitudine de substanțe citotoxice, cum sunt: 5-fluoro-uracil, streptozocin, ciclofosfamida, doxorubicina, în diferite combinații, dar rezultatele (regresia tumorii, scăderea excreției urinare a 5-HIAA) au fost observate la 22-33% dintre pacienți. Toxicitatea este ridicată, în special la combinațiile relativ eficace, iar supraviețuirea nu este prelungită semnificativ (38). Din aceste motive, nu se poate recomanda chimioterapia la cei cu stadii avansate ale bolii. Într-un studiu pe 130 de bolnavi, interferonul alfa a fost asociat cu scăderea excreției urinare de 5-HIAA la 42% dintre bolnavi, iar la 15% dintre ei s-a observat o regresie a tumorii (98). Efectele secundare ale interferonului fac această terapie foarte dificil de tolerat.

Embolizarea arterei hepatice

Poate induce ameliorarea simptomatologiei la cca 75% dintre bolnavi, care se menține de la 1 la 18 luni, dar mai târziu toți pacienții fac recidive (99).

Tratamentul crizei carcinoide

Diferă de cel al altor cauze de hipotensiune acută, deoarece calciul și catecolaminele determină eliberarea mediatorilor produși de tumoare, alterând mai mult starea bolnavului. TA va fi menținută cu perfuzii de plasmă și administrarea de octreotid (101). Octreotidul trebuie să fie administrat preoperator, înaintea anesteziei generale sau a embolizării arterei hepatice (47,68,101, 102).

Prognostic

Tumorile carcinoide, primare sau secundare, au o evoluție lentă, cu o supraviețuire care se măsoară mai degrabă în ani decât în luni, chiar în prezența metastazelor. Prognosticul este în funcție de dimensiunea tumorii, invazie și histologie (cele atipice având o evoluție mai severă) (51).

Datele furnizate de Registrul Național de tumori carcinoide al SUA au reliefat o supraviețuire globală la 5 ani de 82% (24), variind în funcție de extensia tumorii:

- tumori localizate – 94%;
- metastaze la nivelul ganglionilor regionali – 64%;
- tumori avansate metastazate – 0-27%, cu o medie a supraviețuirii de 2 ani.

Pe un alt lot de 204 pacienți, probabilitatea metastazelor a fost de 85% la cei cu un diametru al tumorii > 2,5 cm și care a invadat cel puțin 1/2 din peretele intestinului (103). Cei cu tumori mai mici au un prognostic excelent, doar 1 din 120 de bolnavi având un deznodământ fatal.

Prognosticul bolnavilor cu valvulopatii carcinoide este rezervat, decesul intervenind într-un an prin insuficiență cardiacă progresivă (74).

Prezența sindromului carcinoid conferă o supraviețuire mai rezervată, sub 1 an și până la 3 ani (52,103). Toate aceste date au fost obținute înainte de introducerea noilor modalități terapeutice.

Bibliografie

1. Di Sario J, Burt R, Vargas H, McWhorter W. Small bowel cancer: epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry, Am J Gastroenterol 1994 May; 89 (5): 699-701.

2. Chow W, Linet M, McLaughlin J, Hsing A, Chien H, Blot W. Risk factors for small intestine cancer, Cancer Causes Control 1993; Mar; 4(2): 163-9.

3. Kawashima A, Goldman S, Fishman E, Kuhlman J, Onitsuka H, Fukuya T, Masuda K. CT of intraabdominal desmoid tumors: is the tumor different in patients with Gardner's disease ? AJR Am J Roentgenol 1994 Feb; 162(2): 339-42.

4. Ciresi D, Scholten D. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine, Am Surg 1995 Aug; 61 (8): 698-702; 702-3.

5. Lance P, Tumors and Other Neoplastic Diseases of the small bowel. In: Yamada's *Textbook of Gastroenterology* 2nd ed, Lippincott Company Philadelphia 1995:1696-1711.

6. Wong C, Matthews J. Clinical features and types of small bowel neoplasm, UpToDate in Gastroenterology 8.1 2000.

7. Witteman B, Janssens A, Griffioen G, Lamers C. Villous tumours of the duodenum. An analysis of the literature with emphasis on malignant transformation, Neth J Med 1993 Feb; 42(1-2):5-11.

8. Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study, Am J Gastroenterol 1992 Jan; 87(1): 37-42.

9. Dudiak K, Johnson C, Stephens D. Primary tumors of the small intestine: CT evaluation, AJR Am J Roentgenol 1989 May; 152 (5): 995-8.

10. Garcia Marcilla J, Sanchez Bueno F, Aguilar J, Parrilla Paricio P. Primary small bowel malignant tumors, Eur J Surg Oncol 1994 Dec; 20 (6): 630-4.

11. Neugut A, Santos J. The association between cancers of the small and large bowel, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993 Nov-Dec; 2 (6): 551-3.

12. Ross R, Hartnett N, Bernstein L, Henderson B. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen ?, Br J Cancer 1991 Jan; 63(1): 143-5.

13. Frost D, Mercado P, Tyrell J. Small bowel cancer: a 30-year review, Ann Surg Oncol 1994 Jul; 1(4): 290-5.

14. Ribeiro M, Greenstein A, Heimann T, Yamazaki Y. Aufses A, Adenocarcinoma of the small intestine in Crohn's disease, Surg Gynecol Obstet 1991 Nov; 173(5): 343-9.

15. Michelassi F, Testa G, Pomidor W, Lashner B. Block G, Adenocarcinoma complicating Crohn's disease, Dis Colon Rectum 1993 Jul; 36(7): 654-61.

16. Solcia E, Fiocca R, Rindi G, Villani L, Luinetti O, Burrell M, Bosi F, Silini E. Endocrine tumors of the small and large intestine, Pathol Res Pract 1995 May; 191(4): 366-72.

17. Attanoos R, Williams G. Epithelial and neuroendocrine tumors of the duodenum, Semin Diagn Pathol 1991 Aug; 8(3):149-62.

18. Hansen D, Pedersen A, Pedersen KM. Malignant intestinal schwannoma. Case report, Acta Chir Scand 1990 Oct; 156 (10):729-32.

19. Ashley S, Wells S Jr. Tumors of the small intestine, Semin Oncol 1988 Apr; 15(2): 116-28.

20. Zollinger R Jr, Primary neoplasms of the small intestine, Am J Surg 1986 Jun; 151(6): 654-8.

21. Desa LA, Bridger J, Grace PA, Krausz T, Spencer J. Primary jejunoileal tumors: a review of 45 cases, World J Surg 1991 Jan-Feb; 15(1): 81-6; discussion 86-7.

22. Maglinte D, O'Connor K, Bessette J, Chernish S, Kelvin F. The role of the physician in the late diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine, Am J Gastroenterol 1991 Mar; 86(3): 304-8.

23. O'Brien T, Matthews J. Diagnosis and management of small bowel neoplasm, Up To Date in Gastroenterology 8.1 2000.

24. Bessette J, Maglinte D, Kelvin F, Chernish S. Primary malignant tumors in the small bowel: a comparison of the small bowel enema and conventional follow-through examination, AJR Am J Roentgenol 1989 Oct; 153(4): 741-4.

25. Bessett G, Maglinte D, Kloppel V, Timmons J. CT enteroclysis: A superfluous diagnostic procedure or valuable when investigating small bowell disease ? AJR 1999; 172: 373.

26. Dudik K, Johnson C, Stephens D. Primary tumors of the small intestine: CT evaluation, Am J Roentgenol 1989; 152: 995.

27. Sarr M, Murr M. Small Intestinal Neoplasms. Surgery: Scientific Principles and Practice, Greenfield (Ed), Lippincot-Raven 1997, p. 884.28. In: Bjork K; Davis C; Nagorney D; Mucha P, *Duodenal villous tumors*, Arch Surg 1990 Aug; 125(8): 961-5.

29. Lewis B, Kornbluth A, Waye J. Small bowel tumours: yield of enteroscopy, Gut 1991 Jul; 32(7): 763-5.

30. Morgan B, Compton C, Talbert M, Gallagher W, Wood W. Benign smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A 24-year experience, Ann Surg 1990 Jan; 211(1): 63-6.

31. Ouriel K, Adams J. Adenocarcinoma of the small intestine, Am J Surg 1984 Jan; 147(1): 66-71.

32. Awrich A et al. A 25 year experience with primary malignant tumors of the small intestine, Surg. Gynecol Obstet 1980; 15:9.

33. Jigyasu D, Bedikian A, Stroehlein J. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel, Cancer 1984 Jan 1; 53(1): 23-5.

34. Eng-Hen N, Pollock R, Munsell M, Atkinson E, Romsdahl M. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging, Ann Surg 1992 Jan; 215(1): 68-77.

35. Dougherty M, Compton C, Talbert M, Wood W. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count, Ann Surg 1991 Nov; 214(5): 569-74.

36. Chiotasso P, Fazio V. Prognostic factors of 28 leiomyosarcomas of the small intestine, Surg Gynecol Obstet 1982 Aug; 155(2): 197-202.

37. Elsayed A, Albahra M, Nzeako U, Sobin L. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients, Am J Gastroenterol 1996 May; 91(5):1001-6.

38. Godwin J, Carcinoid tumors. An analysis of 2837 case, Cancer 1975; 36:650.

39. Martensson H, Nobin A, Sundler F. Carcinoid tumors of the GI tract: An analysis of 156 cases, Acta Chir Scan 1983; 149:607.40. Kulke M, Mayer R, Carcinoid tumors, N Engl J Med 1999; 340:858.

41. Caplin M, Buscombe J, Hilson A et al. Carcinoid tumors, Lancet 1998; 352:799.

42. Williams Ed, Sandler M. The classification of carcinoid tumors, Lancet 1963; 1:238.

43. Capella C, Heitz P, Hofler H et al. Revised classification of neuro-endocrine tumors of the lung, Virchows Arch 1995; 4:547.

44. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids: Histologic reevaluation of 62 cases, Cancer 1971; 28:990.

45. Barclay T, Schapira D. Malignant tumors of the small intestine, Cancer 1983; 51:878.

46. Thompson G et al. Carcinoid tumors of the GI tract: Presentation, management and prognosis, Surgery 1985; 98: 1054.

47. Syracuse D, Perzin K, Price J, Wiedel P, Mesa-Tejada R. Carcinoid tumors of the appendix. Mesoappendiceal extension and nodal metastases, Ann Surg 1979 Jul;190(1):58-63.

48. Loftus J, van Heerden J. Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors, Adv Surg 1995;28:317-36.

49. Burke A, Thomas R, Elsayed A, Sobin L. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases, Cancer 1997 Mar 15; 79(6): 1086-93.

50. Eckhauser F, Argenta L, Strodel W, Wheeler R, Bull F, Appelman H, Thompson N. Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene and midgut carcinoids, Surgery 1981 Oct; 90(4):720-8.50. In Akerstrom G, Makridis C, Johansson H. *Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors*, Acta Oncol 1991; 30(4): 547-53.

51. Modlin I, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors, Cancer 1997 Feb 15; 79(4): 813-29.

52. Davis Z et al. The malignant carcinoid syndrome, Surg. Gynecol Obstet 1973; 137:637.

53. Mengel C, Shaffer R. The carcinoid syndrome: In Holland, JF, Frei E. *Cancer Medicine*, Lea and Febiger, Philadelphia 1973, p. 1584.

54. Feldman J. Carcinoid tumor and syndrome, Semin Oncol 1987; 14:886.

55. Swain C, Tavill A, Neale G. Studies of tryptophan and albumin metabolism in a patient with carcinoid syndrome, pellagra, and hypoproteinemia, Gastroenterology 1976 Sep; 71 (3): 484-9.

56. Hendrix T et al. The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in man, Am J Med 1957; 23:886.

57. von der Ohe M, Camilleri M, Kvols L, Thomforde G. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea, N Engl J Med 1993 Oct 7; 329(15):1073-8.

58. Lie J. Carcinoid tumor, carcinoid syndrome, and carcinoid heart disease, Prim Cardiol 1982; 8:163.

59. Wilkin J. Flushing reactions: consequences and mechanisms, Ann Intern Med 1981 Oct;95(4):468-76.

60. Roberts L 2d, Marney S Jr, Oates J. Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined histamine H1 and H2 receptor antagonists. Evidence for an important role of H2 receptors in human vasculature, N Engl J Med 1979 Feb 1; 300(5): 236-8.

61. Oates J, Pettinger W, Doctor R. Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome, J Clin Invest 1966; 45:173.

62. Oates J. The Carcinoid syndrome, N Engl J Med 1986; 315:299.

63. Metz S, McRae J, Robertson R. Prostaglandins as mediators of para-neoplastic syndromes: review and up-date, Metabolism 1981 Mar; 30(3): 299-316.

64. Sandler M, Karim S, Williams E. Prostaglandins in aminopeptide-secreting tumors, Lancet 1968; 2:1053.

65. Vinik A et al. Clinical features, diagnosis and localization of carcinoid tumors and their management, Gastrointest Endocrinol 1989; 18:865.

66. Maton PN, The carcinoid syndrome, JAMA 1988 Sep 16; 260(11): 1602-5.

67. Tornebrandt K, Nobin A, Ericsson M, Thomson D. Circulation, respiration and serotonin levels in carcinoid patients during neurolept anaesthesia, Anaesthesia 1983 Oct; 38(10): 957-67.

68. Marsh et al. Carcinoid crisis during anaesthesia: Successful treatment with somatostatin analogue, Anaesthesiology 1987; 66:88.

69. Hudson H, Margulis A. The roentgen findings of the carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: A report of 12 cases, Am J Roentgenol 1964; 91:833.

70. Warner R, Carcinoid Tumors. Gastroenterology, Berk J (Ed), WB Saunders Company, Philadelphia 1985.

71. Robiolio P, Rigolin V, Wilson J, Harrison J, Sanders L, Bashore T, Feldman J. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography, Circulation 1995 Aug 15; 92(4):790-5.

72. Pellikka P, Tajik A, Khandheria B, Seward J, Callahan J, Pitot H, Kvols L. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients, Circulation 1993 Apr; 87(4): 1188-96.

73. Denney W, Kemp W Jr, Anthony L, Oates J. Byrd B 3rd, Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease, J Am Coll Cardiol 1998 Oct;32(4):1017-22.

74. Connolly H, Nishimura R, Smith H, Pellikka P, Mullany C, Kvols L. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease, J Am Coll Cardiol 1995 Feb;25(2):410-6.

75. Robiolio P, Rigolin V, Harrison J, Lowe J, Moore J, Bashore T, Feldman JM. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease, Am J Cardiol 1995 Mar 1;75(7):485-8.

76. Wareing T, Sawyers J. Carcinoids and the carcinoid syndrome, Am J Surg 1983 Jun;145(6):769-72.

77. Morin L, Zuerner R. Retroperitoneal fibrosis and carcinoid tumor, JAMA 1971; 216:1647.

78. Bivens C et al. Peyronie's disease: Presenting complaint of carcinoid syndrome, N Engl J Med 1973;289:844.

79. Melman K et al. Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with foregut carcinoid tumors, Am J Med 1965;39:568.

80. Feldman J. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors, Clin Chem 1986 May;32(5):840-4.

81. Sjoblom S. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours, Scand J Gastroenterol 1988 Sep; 23(7):779-87.

82. Eriksson B et al. A polyclonal antiserum against chromogranin A and B – a new sensitive marker for neuroendocrine tumors, Acta Endocrinol 1990;122:145.

83. Janson E, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center, Ann Oncol 1997 Jul;8(7):685-90.

84. Richter G, Stockmann F, Conlon J, Creutzfeldt W. Serotonin release into blood after food and pentagastrin. Studies in healthy subjects and in patients with metastatic carcinoid tumors, Gastroenterology 1986 Sep;91(3):612-8.

85. Levine R, Sjoerdsma A. Pressor amines and the carcinoid flush, Ann Intern Med 1963;58:818.

86. Vaidya A, Wustrak K, Levine R. Failure of epinephrine to provoke flushing in patients with systemic mastocytosis, Ann Intern Med 1971;74:711.

87. Ahlman H, Dahlstrom A, Gronstad K, Tisell L, Oberg K, Zinner M, Jaffe B. The pentagastrin test in the diagnosis of the carcinoid syndrome. Blockade of gastrointestinal symptoms by ketanserin, Ann Surg 1985 Jan; 201(1): 81-6.

88. Cockey B et al. CT of abdominal carcinoid tumor, J Computer Assist Tomogr 1985;9:38.

89. Kvols L, Brown M, O'Connor M, Hung J, Hayostek R, Reubi J, Lamberts S. Evaluation of a radiolabeled somatostatin analog (I-123 octreotide) in the detection and localization of carcinoid and islet cell tumors, Radiology 1993 Apr;187(1): 129-33.

90. Modlin I, Tang L. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word, Gastroenterology 1997 Feb;112(2):583-90.

91. Kvols L, Moertel C, O'Connell M, Schutt A, Rubin J, Hahn R. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue, N Engl J Med 1986 Sep 11; 315(11):663-6.

92. de Vries E et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of metastatic carcinoid tumors, Scand J Gastroenterol 1993;28:87.

93. Anthony L et al. Octreotide acetate long acting release (OALAR): 5-HIAA response in a randomized multicenter double-blind trial in carcinoid syndrome, 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, Minneapolis, June 1997, Abstract no. P01-493.

94. Moertel C, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome, Cancer 1991 Jan 1;67(1):33-6.

95. Fosier J, Survival after liver resection for cancer, Cancer 1970; 26:493.

96. McEntee G, Nagorney D, Kvols L, Moertel C, Grant C. Cytore-ductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors, Surgery 1990 Dec; 108(6):1091-6.

97. Le Treut Y, Delpero J, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G, Hannoun L, Benhamou G, Launois B, Boillot O, Domergue J, Bismuth H. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report, Ann Surg 1997 Apr; 225(4): 355-64.

98. Oberg K, Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumors, Acta Oncol 1991;30 (4): 519-22.

99. Maton P, Camilleri M, Griffin G, Allison D Hodgson HJ, Chadwick VS. Role of hepatic arterial embolisation in the carcinoid syndrome, Br Med J 1983 Oct 1;287 (6397): 932-5.

100. Kalril M, Brown H, Fred H. The carcinoid crisis, Arch Intern Med 1964;114:26.

101. Warner R, Mani S, Profeta J, Grunstein E. Octreotide treatment of carcinoid hypertensive crisis. Mt Sinai J Med 1994 Sep;61 (4):349-55.

102. Dery R. Theoretical and clinical considerations in anaesthesia for secreting carcinoid tumors, Can Anaesth Soc J 1971; 18:245.

103. Hajdu S, Winawer S, Myers W. Carcinoid tumors. A study of 204 cases, Am J Clin Pathol 1974 Apr;61(4): 521-8.

LIMFOAME MALIGNE NONHODGKINIENE PRIMARE INTESTINALE

Liubomir Petrov

Cadru nosologic

Limfoamele maligne nehodgkiniene primare intestinale (LNH-PI) reprezintă a doua localizare ca frecvență, după stomac. La adult predomină limfoamele intestinului subțire urmate de cele ale colonului și zonei ileocecale. La copii localizarea cea mai întâlnită este cea ileocecală (1,2,3,4).

LNH-PI reprezintă 13-18% dintre tumorile maligne ale intestinului subțire și 1% dintre cele ale colonului.

După fenotipul celular sunt împărțite în limfoame cu celule B și limfoame cu celule T (tabelul I). Cele două forme prezintă deosebiri histologice, etiopatogenetice, clinice și evolutive (5,6).

LNH-PI cu celule B

Reprezintă 85% dintre limfoamele digestive. Inversarea tractului digestiv poate fi focală, între leziuni existând și zone nelimfomatoase. Acest mod de prezentare caracterizează LNH de tip occidental.

În LNH de tip mediteranean tubul digestiv este afectat difuz. Acest tip de limfoame are o anumită repartiție geografică de unde, de fapt, și-au primit și denumirea (7).

Tabelul I

Clasificarea limfoamelor digestive

Fenotip B	– Limfom B TLAM cu grad redus de malignitate – Limfom B TLAM cu grad înalt de malignitate cu sau fără componentă de malignitate redusă, cuprinde: – centroblastic – imunoblastic – cu celule mari anaplazice – Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (BIPIS) (Limfom mediteranean, boala lanțurilor grele α) – Limfom centrocitic (polipoza limfomatoasă) – Limfom Burkitt și tip Burkitt – Alte forme (similare celor ganglionare)
Fenotip T	– Limfom T „periferic" – Pleomorf, celule mici, medii sau mari – Imunoblastic, cu celule anaplazice, inclasabil a) ± enteropatie b) ± eozinofilie

TLAM = țesut limfoid asociat mucoasei

LNH de tip occidental

Epidemiologie, etiologie

Boala afectează preferențial sexul masculin (raport M/F = 2/1) și are o incidență maximă la 50-70 de ani. Etiologia nu este cunoscută. Boala apare mai ales în stările de imunodeficiență congenitală (sindromul Wiscott Aldrich) sau dobândită (SIDA, tratamentul imunosupresiv sau după transplant de organe). O incidență crescută a LNH intestinale se remarcă și la pacienții tratați cu iradiere sau citostatice pentru afecțiuni maligne (7).

Boala celiacă a adultului, colita ulceroasă și boala Crohn sunt factorii de risc cei mai cunoscuți. Ileita ulcerativă și hiperplazia foliculară extensivă a intestinului subțire sunt alți factori de risc (1,6,7).

LNH-PI asociată SIDA se caracterizează prin localizări mai neobișnuite (rect), predominență netă la sexul masculin, forme cu histologie agresivă, stadii avansate de boală cu simptome generale frecvente și răspuns slab la tratament (8,9).

Morfopatologie

LNH-PI de tip occidental se caracterizează prin tumori solitare sau multiple (20% dintre cazuri) pe unul sau mai multe segmente ale tubului digestiv. Macroscopic, putem întâlni mai multe aspecte. Masele polipoide voluminoase sunt caracteristice ileonului terminal și se complică frecvent cu invaginație (1,6).

Tumorile anervismale sunt patognomonice limfoamelor. Ulcerațiile profunde cu marginile elevate sugerează un adenocarcinom. Infiltrațiile circulare pe distanțe variabile cu noduli mici intraluminali se complică frecvent cu stenoze (1,3).

Se pot asocia diferite aspecte morfologice. Deseori întâlnim localizări multifocale.

La nivelul colonului putem întâlni tumori polipoide multiple, diseminate, însă cel mai întâlnit aspect este cel de tumoare infiltrativă exulcerată, circulară, de obicei unică (1,3).

Sub aspect histologic putem întâlni următoarele forme:

LNH B cu grad redus de malignitate

Limfoamele centrocitice trebuie diferențiate de hiperplazia limfoidă localizată, acesta fiind mai rară la nivelul intestinului subțire.

Polipoza limfomatoasă

Este un limfom malign care se manifestă ca o polipoză multiplă, afectând segmente lungi ale tractului gastrointestinal (colon, intestin subțire).

Plasmocitoamele solitare digestive

Au fost descrise îndeseobi la nivelul stomacului. Uneori secretă molecule de IgA complet.

LNH cu grad înalt de malignitate

Toate formele histologice de LNH cu malignitate ridicată pot fi localizate la nivelul tubului digestiv. Ele pot fi de tip centroblastic, imunoblastic, cu celule mari anaplazice, de tip Burkitt.

LNH cu celule mari anaplazice se caracterizează printr-o proliferare tumorală malignă, care distruge mucoasa, exulcerând-o. Diferențierea acestor limfoame de tumorile maligne nediferențiate este deseobit de dificilă și impune utilizarea anticorpilor monoclonali (6).

Extinderea limfatică este precoce și adesea spre ganglionii de drenaj. Ganglionii la distanță sunt rareori afectați.

Tabelul II

Principalele semne și simptome ale limfoamelor intestinale

	Intestin subțire %	Regiunea ileocecală %	Colon rect %
SIMPTOME			
Dureri abdominale	28-79	79-100	50-83
Grețuri/vărsături	17-55	14-38	0-25
Diaree	3-33	21-38	5-50
Constipație	8-27	17	0-100
Hemoragii digestive	27-37	14-29	30-62
Inapetență	11-54	7-23	12-17
Astenie, semne generale	11-50		16-17
SEMNE			
Febră	44		
Scădere în greutate	11-94	21-31	12-50
Mase tumorale abdominale	21-78	29	25-100
Ocluzie intestinală	16-45	29	11-30
Invaginare	0-12	53	0
Peritonită	3-16	0	0

Mecanismele intime ale deseminării limfoamelor digestive sunt tratate ca la capitolul *LNH gastrice.*

Tablou clinic

Simptomele pot fi nespecifice necaracteristice pentru o suferință digestivă: astenie, transpirații, scădere în greutate sau sugestive pentru o patologie digestivă: dureri abdominale, tulburări de tranzit intestinal (constipație, diaree) (tabelul II). Aproximativ 2/3 dintre bolnavii cu limfom localizat la nivelul intestinului subțire se prezintă cu o complicație chirurgicală (ocluzie sau perforație, peritonită). La examenul obiectiv se poate constata o formațiune sau formațiuni multiple tumorale (1,3,6,7,10).

Diagnostic

Examinările biochimice, hematologice și imunologice nu aduc decât puține elemente de diagnostic. Anemia este în general moderată. LDH poate fi crescută și are semnificație prognostică defavorabilă.

Hipoproteinemia și hipoalbuminemia sunt consecința malabsorbției, exsudației, deficitului de aport și hipercatabolismului. Prezența unei imunoglobuline monoclonale serice este excepțională.

Examenul radiologic poate releva mai multe aspecte care corespund imaginilor macroscopice descrise mai sus: dilatații pseudoanevrismale cu fisuri multiple, stenoze, tumori exulcerate, imagini polipoide.

Examenul endoscopic este indispensabil nu doar pentru localizările gastrice, ci și enterale și colice. Aspectele care pot fi întâlnite au fost deja menționate. Endoscopia trebuie completată cu biopsii repetate, dirijate. Dificultățile diagnosticului prin biopsie endoscopică rezidă în localizările leziunilor la nivelul submucoasei (1).

Ecografia și tomografia computerizată au un rol incontestabil în stadializarea clinică.

Puncția dirijată ecografic a unei formațiuni tumorale endoluminale sau a unor adenopatii abdominale este de asemenea o metodă valoroasă de diagnostic în unele cazuri.

Laparotomia, pe lângă faptul că prin rezecția tumorii reprezintă o etapă importantă de tratament, permite o stadializare de mare acuratețe (1,13).

Stadializarea

Se folosesc ambele sisteme de stadializare: Ann-Arbor modificată și Blackledge (tabelul III și IV).

Prognostic

Există numeroși factori de prognostic identificați în LNH-PI: volumul tumoral, stadiul clinic, forma histologică, localizarea, vârsta, profunzimea leziunilor, numărul sediilor anatomice interesate, tipul de tratament și răspunsul la tratament (1,3,7,11).

Volumul tumoral este un factor major de prognostic. Are un impact deosebit asupra controlului local și asupra evoluției, fără semne de boală.

Tabelul III

Clasificarea Blackledge a limfoamelor digestive

St.I	IA	Tumoare localizată la tractul gastrointestinal
	IB	Tumori multiple localizate pe tractul gastrointestinal
St.II	IIA	Tumoare cu adenopatie regională gastrică/mezenterică)
	IIB	Tumoare cu perforație sau aderențe la structurile adiacente
	IIC	Tumoare cu perforație și peritonită
St.III	Tumoare cu adenopatie extinsă (lomboaortică) sau ganglioni și mai îndepărtați	
St.IV	Tumoare cu leziuni diseminate (ficat, măduvă osoasă etc.)	

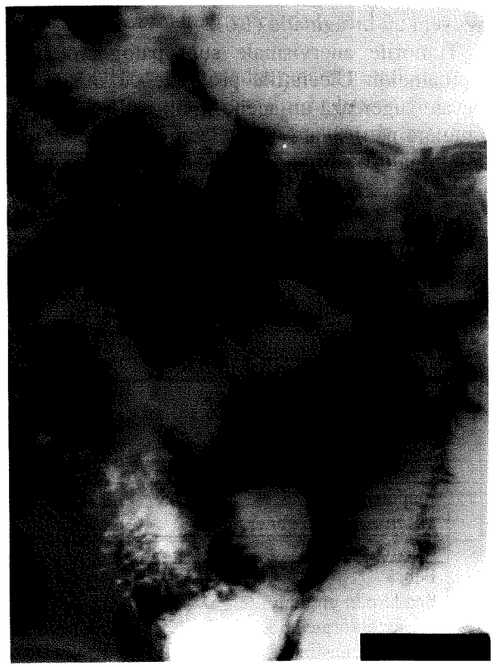


Fig. 1. Limfom ileal – examen baritat descendent.

Volumul tumoral se corelează cu riscul de diseminare. Ca atitudine terapeutică, în cazul tumorilor cu diametru mai mare de 5 cm se recomandă rezecția, urmată de iradierea locală (1,3).

Clasificarea stadială de la Ann-Arbor modificată de Mushoff este utilizată pentru rezumarea extinderii intra- și extraabdominale a bolii. Se pot delimita forme localizate IE și IIE cu prognostic mai bun (7,11,12,14,15).

Valoarea prognostică a tipului histologic este unanim admisă. Limfoamele cu grad redus de malignitate au un prognostic mai bun decât cele cu grad înalt de malignitate (11).

Limfoamele TLAM sunt adesea mult timp într-un stadiu localizat, datorită fenomenului *homing* și, implicit, au un prognostic mai favorabil (11,12,14,15).

Tipul de tratament și răspunsul la tratament au un impact net asupra șansei pacienților de a rămâne în viață. Tratamentele combinate/rezecție plus chimioterapie și/sau iradiere sunt mai eficiente în termeni de supraviețuire, chiar și fără semne de boală, decât cele simple (1,7,11,12,15, 16).

Limfoamele intestinale au un prognostic mai defavorabil decât cele gastrice (11).

Tabelul IV

Stadializarea Ann-Arbor modificată de Mushoff

St.IE	Atingerea unuia sau a mai multor teritorii digestive, fără atingere ganglionară.
St.IIE	Atingerea unuia sau a mai multor teritorii digestive și a ganglionilor regionali, fără atingere extraabdominală. Modificarea Mushoff: II_{1E} = interesarea ggl. contigui II_{2E} = interesarea ggl. regionali necontigui
St.IIIE	Interesarea localizată a tubului digestiv asociată cu o interesare ganglionară de cealaltă parte a diafragmului.
St.IV	Interesarea uneia sau mai multor organe extraganglionare cu sau fără interesare ganglionară.

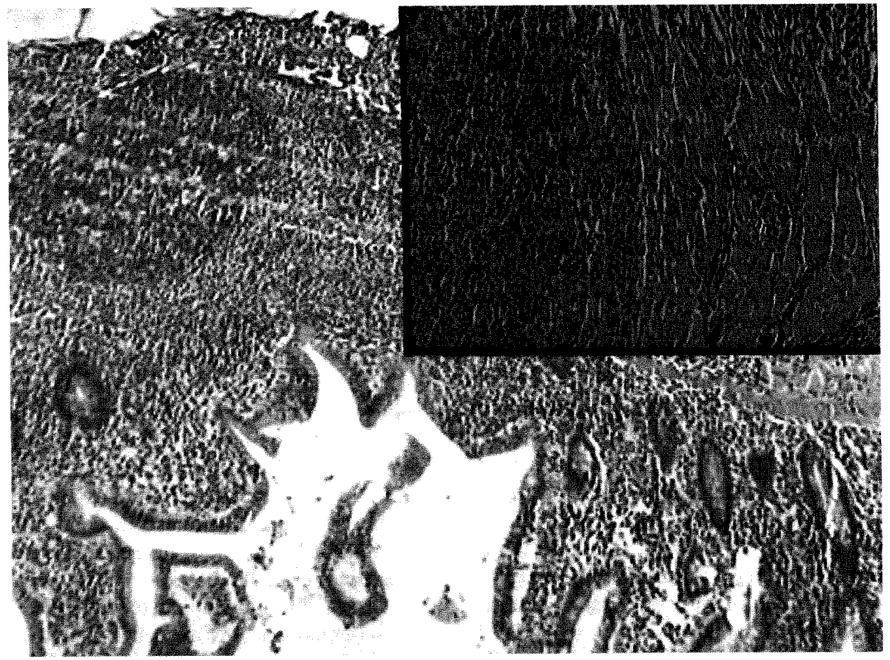


Fig. 2. Limfom al intestinului subțire (HE – 10X). În medalion – infiltrarea musculară (HE – 20X).

Leziunile profunde în general corespund unor histologii nefavorabile și au prognostic defavorabil (1,15).

Vârsta pacienților este un alt factor de care trebuie ținut seama în elaborarea strategiei terapeutice (1,3,7,11).

Tratament

Din nefericire, până la ora actuală, nu există un tratament bine definit, unanim acceptat, pentru LNH-PI.

Indicațiile se bazează pe observații empirice, iar studiile retrospective au valoare limitată în luarea unei decizii terapeutice.

Modalitățile terapeutice includ rezecția chirurgicală, iradierea, chimioterapia și tratamentele combinate (13).

Tratamentul chirurgical

Este o parte esențială a tratamentului. Este recomandată ca prim gest terapeutic din mai multe considerente.

- Rezecția este esențială pentru un examen histopatologic de acuratețe prin prelevarea unui material suficient. Pe piesa de rezecție se poate evalua profunzimea leziunii, precum și statusul marginii de rezecție (indemnă sau infiltrată), acestea având impact asupra prognosticului și implicit asupra tratamentului (1,17).
- Intervenția chirurgicală permite o stadializare corectă prin explorarea macroscopică a întregului tub digestiv (posibilitatea interesării multifocale), inventarierea adenopatiilor subdiafragmatice și recoltare de material bioptic din ficat (1,7,13).
- Rezecția primară este o opțiune curativă în tumorile localizate. Perioada lungă de boală localizată, trăsătură biologică importantă a LNH cu grad redus de malignitate, care își au originea în TLAM este un alt argument în favoarea tratamentului local. Chirurgia trebuie să fie radicală, persistența tumorii macroscopice sau microscopice având un impact negativ asupra șanselor de vindecare.
- Rezecția tumorii previne complicațiile, cum ar fi hemoragia și perforația, care pot să apară spontan sau după chimio- și/sau radioterapie.
- Reducerea masei tumorale *(debulking)* crește efectul chimioterapiei și al radioterapiei.
- Îndepărtarea simptomelor de boală (ocluzie, perforație, hemoragie) (1, 7, 13).

Radioterapia și chimioterapia

Radioterapia poate reprezenta tratamentul adecvat al stadiilor IE și IIE de boală. Doza totală, volumul de iradiere și valoarea chimioterapiei adjuvante nu sunt clarificate.

Chimioterapia este tratamentul de elecție în LNH cu grad înalt de malignitate aflate în stadiul IIIE și IV de boală. În limfomul limfoblastic Burkitt și non-Burkitt chimioterapia este tratamentul de elecție indiferent de stadiu.

În combinație cu rezecția și iradierea, chimioterapia face parte integrantă din tratamentul LNH cu grad înalt de malignitate aflate în stadiul IE și IIE de boală (16).

Schema de polichimioterapie standard este CHOP (ciclofosfamidă, adriblastin, vincristin și predninson).

Rezultatele tratamentelor nechirurgicale depind de stadiul bolii și de asocierea sau nu a rezecției (1,7).

La bolnavii la care tratamentul conservativ este utilizat numai în caz de nerezecabilitate, rezultatele sunt foarte slabe (1,3,7).

LNH de tip mediteranean, boala lanțurilor grele alfa, boala imunoproliferativă a intestinului subțire (BPIS)

Raportul între cele trei entități a fost subiectul mai multor discuții.

Limfomul mediteranean este definit ca o infiltrație difuză malignă a intestinului subțire fără interval de mucoasă sănătoasă (1,7).

Boala lanțurilor grele alfa se suprapune cu tabloul limfomului mediteranean, iar în BIPIS există un infiltrat difuz limfoplasmocitar al intestinului subțire cu atrofia vilozităților.

În 2/3 din cazuri celulele sintetizează lanțurile grele alfa, proces care se poate demonstra în ser și în sucul duodenal (7).

Epidemiologie, etiologie

Vârsta pacienților este cuprinsă între 15-40 de ani, majoritatea cazurilor provin din bazinul mediteranean și Orientul mijlociu. S-au descris cazuri însă și în Europa de Est, India, America centrală și de sud și Africa (3).

O trăsătură comună a acestor pacienți de etnie diferită este faptul că trăiesc în condiții socioeconomice defavorabile și în mediu cu infecții și parazitoză intestinală.

Aceste date epidemiologice particulare, precum și remisiunile obținute prin antibioterapie, subliniază rolul stimulului antigenic mic, dar continuu.

Stimulul antigenic prelungit are ca rezultat o proliferare plasmocitară policlonală la început. O mutație sau o succesiune de mutații duc la o proliferare monoclomală, la început benignă apoi malignă (1,3,5,7).

Morfopatologie

Leziunile afectează intestinul subțire pe toată lungimea fără zone de mucoasă sănătoasă. S-au descris trei stadii de evoluție a leziunilor.

În *stadiul A* se constată un infiltrat neinvaziv cu plasmocite „mature" sau limfocite, limitat la corionul mucoasei.

În *stadiul C* aspectul histologic este de limfom imunoblastic cu diferențiere plasmocitară cu tumori ulcerate sau infiltrație parietală importantă pe segmente lungi de intestin.

Stadiul B se caracterizează prin leziuni intermediare între stadiul A și C. Infiltratul cuprinde mucoasa și submucoasa. Ganglionii mezenterici sunt afectați, începând în general cu stadiul B.

În limfoganglioni leziunile sunt similare celor de la nivelul intestinului subțire (1,2,13).

La stadiul A și B intestinul este macroscopic normal, se poate remarca eventual o aplatizare a pliurilor. În stadiul C, peretele intestinal este subțiat, cu tumori ulcerate din loc în loc, îndeosebi la nivelul intestinului subțire. Se pot observa și fistule. Leziunile se pot extinde proximal spre stomac și distal spre colon-rect (1,2,7).

Tablou clinic

Majoritatea bolnavilor prezintă colici abdominale și scaune diareice. Cu timpul apar semnele unui sindrom de malabsorbție sever. Se poate instala și o nefropatie kaliopenică. Boala se poate complica cu ocluzie intestinală, hemoragie sau perforație.

La examenul obiectiv se pot palpa mase ganglionare abdominale și lipsesc adenopatiile superficiale și hepatosplenomegalia (1,3,6,7).

Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic. Examinările hematologice (hemograma, medulograma) oferă de obicei relații normale.

Examenul radiologic evidențiază modificări difuze, nespecifice.

La examenul endoscopic se pot constata aspectele descrise la morfologie (1).

Serul majorității bolnavilor conține lanț greu alfa însă la 50% dintre cazuri concentrația este redusă. Lanțul greu alfa se pune în evidență în sucul jejunal prin imunelectroforeza combinată cu imunoselecție. În urină concentrația lanțului greu alfa este mică (1, 7).

Examenul citogenetic poate demonstra o anomalie la nivelul 14q32 (17).

Tratament

Evoluția LNH de tip mediteranean poate fi ondulantă, cu perioade de ameliorări consecutive tratamentului antibiotic sau antiparazitar (1,7,17).

În stadiul A de leziuni cu boală limitată la nivelul intestinului și a ganglionilor mezenterici se recomandă un tratament cu antibiotice și metronidazol cu o durată de 6-36 de luni. Efectul tratamentului asupra malabsorției poate fi spectacular.

În stadiile B și C tratamentul se face cu citostatice. Tratamentul citostatic este indicat și în stadiul A al leziunilor cu răspuns incomplet la tratamentul antibiotic. În stadiile B și C se poate recomanda antibioterapia în vederea limitării malabsorbției (1,3,7,13,17).

Limfoamele maligne nehodgkiniene cu celule T

Sunt foarte rare. Pot să apară de *novo* sau la pacienți cu istoric îndelungat de boală celiacă. Clinic, se caracterizează prin sindrom de malabsorbție, în pofida unui regim adecvat pentru boala celiacă. În general, este afectat segmentul proximal al intestinului subțire (1).

Fenotipul celular este cel al limfocitelor intraepiteliale: CD_8^+ și CD_4^+ LNH cu celule T pot realiza una din variantele histologice ale clasificării de la Kiel: de tip periferic, pleomorf sau imunoblastic.

LNH-T asociat enteropatiei glutenice (LTAE)

Se asociază enteropatiei glutenice.

Este un limfom cu grad înalt de malignitate. Se caracterizează prin hiperplazia criptelor mucoasei și atrofie vilozitară în zonele netumorale (1,5,12).

LNH digestiv cu eozinofilie

Entitate descrisă relativ recent, se caracterizează prin leziuni ulcerative, fisuri și fistule. Diferențierea trebuie făcută de polipul inflamator fibroid, de boala Crohn și de poliarterita nodoasă (1,2,5,12).

Bibliografie

1. Solal-Celigny PH, Brousse N. Lymphomes non-hodgkinienes. Editions Paris: Frison-Roche 1992; 179-199.

2. Galian A, Lecestre MJ, Scotte J et al. Pathological study of alpha-chain disease with special emphasis on evolution. Cancer 1977; 39 : 2081-2101.

3. Morton JE et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. Br J Cancer 1993; 67: 776-782.

4. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-ceel Lymphoma. Cancer 1993; 52: 1410-1416.

5. Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Br J Cancer 1999 :79: 1929-1934.

6. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T-and B-cell types. Mod Pathol 1999; 12:151-8.

7. Galafteon Oltean, George Simu. Limfoamele maligne. Edit Veritas 1997; 247-255.

8. Hernandez JA, Navarro JT, Ribera JM. Primary gastrointestinal lymphoma in patients infected with HIV: study of 15 cases in a series of 76 patients with non- Hodgkin's lymphoma and HIV infection. Med Clin (Barc) 1999; 20: 112: 222-224.

9. Place MD, Philip J et al. Anorectal lymphoma and AIDS: An outcome analysis.

10. Vinzio S, Goichot B, Krebs-Wurtz E. Diffuse digestive tract B-cell lymphoma as exudative enteropathy. Presse Med 1998; 27963-27964.

11. Oazasa K, Ueda T et al. Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphoma. Cancer1998; 61: 309-315.

12. Stauder R, Hamader S, Fasching B. Adhesion to high endothelial venules: a model for dissemination mecanisms in non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 82 (1): 262-267. 1993.

13. Bonadonna G, Valagussa P. Should lymphomas of gastrointestinal tract be treated differently from other disease presentation ? Eur.J.Cancer. Clin. Oncol., 1986; 22; 1295-1299.

14. Sirpa J, Heikki J, Pekka K. Prognostic value of lymphocyte homing receptor and S phase fraction in non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1990; 75: 1549-1556.

15. Petrov L, Cucuianu A, Galatâr Natalia și colab. Factori de prognostic și principii de tratament în limfoamele maligne nehodgkiniene primare ale tubului digestiv. Cancerul 1995; 3, 50-60.

16. Shepherd Fa et al. Chemotherapy following surgery for stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. J Clin Oncol 1988; 6: 253-260.

17. L Degos, D Linch, B Lörenberg, M Dunitz. Textbook of malignant Haematology, 1999; 648-665.

LIMFANGIECTAZIA INTESTINALĂ

Monica Acalovschi

Cadru nosologic

Limfangiectazia intestinală se caracterizează prin obstruarea drenajului limfatic la nivelul peretelui intestinal și prezența unor dilatări (ectazii) ale limfaticelor submucoasei și ale chiliferelor vilozitare, uneori și ale limfaticelor seroasei și mezenterului, în funcție de nivelul obstacolului.

Etiopatogeneză

Limfangiectazia intestinală poate să fie primitivă (congenitală) sau secundară (dobândită), datorându-se unor leziuni ce blochează drenajul limfatic intestinal la diverse niveluri.

Limfangiectazia intestinală primitivă a fost descrisă în 1966 de Waldmann, care a adunat 40 de cazuri de „hipoproteinemie idiopatică" din literatură (1). Boala afectează îndeosebi copiii și adulții tineri, vârsta medie la prezentare fiind de 11 ani (2). Ea se caracterizează printr-o malformație a limfaticelor transmisă ereditar, afectând adesea și alte teritorii limfatice din organism. Boala afectează ambele sexe în mod egal, are incidență foarte redusă și de obicei apare sporadic. Observațiile de agregare familială a pacienților sugerează intervenția factorului genetic (2). Există familii în care unii membri au limfangiectazie intestinală, în timp ce alții au limfedem primar, chilotorace sau chiloperitoneu.

Limfangiectazia intestinală secundară se datorește unor obstacole organice sau funcționale în drenajul limfaticelor intestinale. Se manifestă la vârsta adultă și are incidență mai mare decât forma primitivă a bolii. Supraîncărcarea „funcțională" a reîntoarcerii limfatice se realizează cu precădere în pericardita constrictivă și insuficiența cardiacă cronică congestivă, mai rar fiind cauzată de tromboza/obstrucția venei subclavii stângi. Leziunile obstructive ale limfaticelor intestino-mezenterice pot fi determinate de afecțiuni abdominale (limfom, boală Crohn, boală Whipple, tuberculoză intestinală și mezenterică, tumori și fibroză retroperitoneală) sau sistemice (sclerodermia, sarcoidoza) (vezi *Exsudația proteinică intestinală)* (3-5).

Fiziopatologie

Din cauza obstrucției și creșterii presiunii în limfaticele intestinale, se reduce absorbția chilomicronilor și a vitaminelor liposolubile, este perturbată recircularea limfocitelor din limfaticele intestinale spre circulația periferică și se pierd cantități excesive de limfă în intestin (conținând chilomicroni, proteine și limfocite), prin adevărate fistule limfointestinale. Obstrucția limfaticelor la nivelul seroasei intestinale și a mezenterului poate fi urmată de ascită chiloasă (chiloperitoneu), iar blocarea ductului toracic de apariția chilotoracelui.

Pierderea digestivă crescută de proteine determină hipoproteinemie și apariția edemelor. Pierderea este neselectivă și interesează, în afară de albumine, gamaglobulinele. Scăderea nivelului imunoglobulinelor se asociază cu limfocitopenia (predomină scăderea limfocitelor T), conducând

la deficit imun (creşterea susceptibilităţii la infecţii).

Diareea este frecvent prezentă, fiind însoţită de steatoree. Amploarea steatoreei este în funcţie de regimul dietetic, fiind mare în cazul aportului crescut de grăsimi. În aceste condiţii, se accentuează şi pierderea de proteine din cauza supraîncărcării circulaţiei limfatice. Alimentaţia săracă în grăsimi reduce steatoreea şi pierderea enterală de proteine prin diminuarea presiunii limfatice.

Morfopatologie

Limfangiectazia intestinală se caracterizează prin prezenţa dilataţiilor (ectaziilor) limfaticelor intestinale din lamina propria şi submucoasă. În limfangiectazia primitivă, alături de dilataţia unor limfatice se evidenţiază în mod caracteristic (bioptic şi mai ales prin limfangiografie) agenezia unor teritorii ganglionare, atrezia ductului toracic sau hipoplazia limfaticelor mezenterului.

Tablou clinic

Simptomele majore ale limfangiectaziei sunt edemele şi diareea.

La început, edemele pot fi trecătoare, dar cu timpul devin permanente. În forma congenitală a bolii, edemele membrelor pot fi asimetrice şi dure din cauza obstrucţiei limfatice unilaterale (limfedem) sau pot fi simetrice şi moi datorită hipoproteinemiei (ca şi în forma secundară a bolii). La aproximativ jumătate din pacienţii cu limfangiectazie primitivă este prezent revărsatul pleural (chilotoracele), foarte rar revărsatul chilos în pericard. Dacă afecţiunea se manifestă timpuriu, evoluează cu întârzierea creşterii. La copii poate fi prezentă hipoplazia timusului.

Diareea este moderată, rareori fiind prezente şi balonări, dureri abdominale, greţuri şi vărsături. Steatoreea, adesea prezentă, este în general uşoară. Semnele clinice ale malabsorbţiei calciului şi vitaminelor liposolubile sunt de asemenea rare, mai frecventă fiind tetania. Hipogamaglobulinemia şi limfocitopenia scad rezistenţa la infecţii. Cu toate acestea, infecţiile cu germeni oportunişti sunt rare. Mai frecvent apar semne ale deficitului imunităţii celulare (anergie cutanată, întârzierea rejetului etc.).

Modificările biologice constau în hipoproteinemie severă cu hipoalbuminemie şi hipogamaglobulinemie (scad toate clasele de imunoglobuline, dar cu precădere IgG), limfocitopenie, anemie moderată, hipocalcemie. Transferina, ceruloplasmina serică şi fibrinogenul seric sunt doar moderat scăzute, iar nivelul alfa$_2$ globulinelor nu se modifică. Spre deosebire de sindromul nefrotic, nivelul lipidelor serice este normal sau scăzut (3,4).

O complicaţie rară, recent descrisă la câţiva pacienţi cu limfangiectazie intestinală primitivă este limfomul intestinal, atribuit deficitului imunităţii umorale şi celulare carateristic bolii (6).

Diagnostic

Limfangiectazia intestinală poate fi suspectată la pacienţii ce prezintă hipoalbuminemie aparent fără cauză, asociată cu steatoree şi mai ales cu limfocitopenie. Prezenţa tulburărilor de creştere, a asimetriei edemelor sugerează forma congenitală a bolii.

Examinările radioizotopice cu albumină-^{51}Cr administrată intravenos şi, mai ales, dozarea în fecale a alfa$_1$ antitripsinei şi clearance-ul alfa$_1$ antitripsinei confirmă pierderea patologică de proteine în intestin.

Examenul radiologic al intestinului subţire cu substanţă de contrast evidenţiază lărgirea şi îngroşarea valvulelor conivente, hipersecreţie în ansele intestinale şi uşoară dilatare a anselor.

Diagnosticul se confirmă prin biopsie intestinală perorală, care evidenţiază ectazia limfaticelor submucoasei şi a chiliferelor vilozitare şi prezenţa edemului mucoasei şi submucoasei. (Examinarea submucoasei impune prelevarea de biopsii în profunzime, iar biopsiile trebuie adesea repetate datorită caracterului parcelar al anomaliilor.) Endoscopic, mucoasa duodenală afectată poate prezenta pete sau noduli albicioşi, care orientează prelevarea (7). Specimenele de biopsie trebuie examinate şi în vederea decelării altor modificări caracteristice limfangiectaziei secundare (boli inflamatorii, boala Whipple etc.).

Limfangiografia evidenţiază în limfangiectazia primitivă anomaliile şi hipoplazia limfaticelor mezenterice sau retroperitoneale, dilataţii sau fistule limfaticointestinale, la care se poate asocia hipoplazia limfatică la nivelul extremităţilor sau, rar, al ductului toracic.

Tratament

În limfangiectazia intestinală atât în forma primitivă, cât şi în cea secundară, abordarea dietetică constă din înlocuirea trigliceridelor cu lanţ lung din alimentaţie cu trigliceride cu lanţ mediu (uleiuri de cocos etc.) sau scurt. Drenajul intestinal al acestora după absorbţie nu se realizează prin limfă, ci prin vena portă, acizii graşi cu lanţ mediu sau scurt fiind mai hidrosolubili (8). În acest mod, scade presiunea în circulaţia limfatică. Reducerea concomitentă a trigliceridelor cu lanţ lung reduce chilomicronii în circulaţia limfatică şi rata pierderii de limfă. Uitlizarea trigliceridelor cu lanţ mediu/scurt înlocuieşte regimul sărac în grăsimi (sub 5 g/zi) recomandat iniţial în aceste afecţiuni. Acest regim poate ameliora diareea şi pierderea de limfă şi de proteine în intestin prin decomprimarea circulaţiei limfatice intestinale, conducând la creşterea albuminemiei.

Corectarea hipoproteinemiei prin administrarea de plasmă sau albumină este ineficientă, ea fiind urmată de pierderea intestinală de proteine.

Măsurile igienice constau în drenajul postural al edemelor şi evitarea compresiunii la nivelul membrelor.

Tratamentul etiologic se efectuează, dacă este posibil, în limfangiectaziile secundare.

În forma primitivă a bolii, corticoterapia a fost administrată cu efecte favorabile în unele situaţii. Chirurgia pentru decompresiune limfatică constă în crearea de şunturi limfo-venoase, intervenţie foarte rar practicată. Exereza intestinală a segmentului mai afectat este de obicei limitată de extensia mare a leziunilor.

Bibliografie

1. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1966; 50: 422-443

2. Waldmann TA. Protein-losing gastroenteropathies. In Haubrich WS et al eds. *Bockus Gastroenterology* ed. 4-a. Philadelphia: W.B.Saunders 1985: 1814.

3. Brasitus TA, Bissonnette BM. Protein-losing gastroenteropathy. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Philadelphia: WB Saunders Co 1998; 369-376.

4. Levin M. Miscellaneous diseases of the small intestine. In Yamada T, Alpers DH, Powell DW, Owyang C, Silverstein FE eds. *Textbook of gastroenterology,* ed. 2-a. Philadelphia: J.B. Lippincott Co 1995; 1727-1729.

5. Acalovschi M. Exsudaţia proteinică intestinală. In M. Grigorescu, O. Pascu eds. *Tratat de gastroenterologie clinică.* Bucureşti: Ed.Tehnică 1996; vol.1: 512-516.

6. Bouhnik Y, Etienney I, Nemeth J, Thevenot Tlavergne-Slove A, Matuchansky C. Very late onset small intestinal B – cell lymphoma associated with primary intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts. Gut 2000; 47: 296-300

7. Ayoagi K, Iida M, Yao T et al. Characteristic endoscopic features of intestinal lymphangiectasia: correlation with histological findings. Hepato-Gastroenterology 1997; 44: 133-138

8. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long term results with MCT diet. Arch Dis Child 1975; 50: 269-274.

ULCERELE INTESTINULUI SUBȚIRE

Mircea Diculescu

Cadru nosologic

Ulcerațiile sunt un termen generic care se referă la orice pierdere de substanță, indiferent de profunzimea sau de întinderea ei, inclusiv cele existente pe suprafața leziunilor protruzive.

Într-o definire strictă din punct de vedere endoscopic, ulcerul este o leziune excavată ce, ca aspect histopatologic, reprezintă o soluție de continuitate a mucoasei digestive care penetrează *muscularis mucosae* (1).

Eroziunea este reprezentată de soluții de continuitate superficiale care interesează de obicei, din punct de vedere histopatologic, doar epiteliul.

Ulcerele intestinului subțire se definesc ca pierderi de substanță la nivelul mucoasei intestinale, unice sau multiple, de etiologie diversă, de multe ori oligosimptomatice. Ele cuprind în general jejunul sau ileonul, de la unghiul Treitz la valvula ileocecală Bauhin, dar de multe ori există concomitent și localizări gastrice, duodenale sau colonice.

Pentru simplitate vom folosi în acest capitol termenul de *ulcer,* cu accepțiunea mai generală de ulcerație.

Etiologie

Din punct de vedere etiologic, ulcerele intestinului subțire au în ordinea frecvenței următoarele cauze:

- medicamentoase – cele mai frecvente sunt cele prin antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
- localizarea enterală în cadrul unor afecțiuni digestive inflamatorii ulcerative nespecifice (boala Crohn și colita nedeterminată cu localizare enterală);
- asociate unor afecțiuni sistemice;
- asociate unor afecțiuni ce sunt însoțite de malabsorbție;
- asociate unor infecții enterale;
- primitive sau de cauze neprecizate.

Patogeneză

Mecanismele patogenetice prin care se ajunge la soluții de continuitate la nivelul jejuno-ileonului sunt diverse în funcție de agenții etiologici. *Inflamația* produce pierderi de substanță în boli ca boala Crohn, diverticulită, lupusul eritematos diseminat etc.

Mecanismul imun se regăsește în enteropatia glutenică.

Mecanismul infecțios se întâlnește în infecții bacteriene (bacilul *Koch*, *Treponema palidum,* infecții cu *Yersinia, Campylobacter jejuni* etc.), virale (ca în infecții cu *Citomegalovirus)* sau parazitare.

Mecanismul toxiinfecțios apare ca în infecția cu *Clostridium perfringens*.

Mecanism toxic, ca în intoxicația cu arsenic.

Mecanism clorhidropeptic, ca în sindromul Zollinger Ellison sau în ulcerele diverticulului Meckel cu mucoasă gastrică ectopică.

Medicamentos, ca în ulcerele intestinale induse de AINS sau de clorura de potasiu.

Metabolic, ca în stările de acidoză, uremie etc.

Proliferări atipice ca în tumori primitive (limfom intestinal, histiocitoza X) sau secundare (melanoame, sarcomul Kaposi, adenocarcinoame digestive sau extradigestive).

Leziuni ischemice, de exemplu în ateromatoza mezenterică, amiloidoză, vasculite mezenterice, anomalii vasculare congenitale.

Actinice în cazul iradierilor abdominale pentru diferite cauze.

Prin mecanism necunoscut ca în sindromul Behçet (2).

Ulcerele intestinale induse de medicamente

În această categorie intră cele mai frecvente ulcere localizate la nivelul jejuno-ileonului, cu precădere cele determinate de antiinflamatoarele nesteroidiene.

Mecanismul general prin care majoritatea medicamentelor pot produce leziuni chimice la nivelul intestinului subțire este reprezentat de posibilitatea eliberării substanței active la acest nivel, respectiv lipsa de dizolvare a capsulei la nivel gastric (capsulele enterosolubile sau alcalinsolvent).

Prin acest mecanism acționează o serie întreagă de medicamente, de exemplu antiinflamatoarele nesteroidiene care sunt acizi organici cu efect direct, clorura de potasiu, sărurile feroase, digoxina, zirconium și altele (3).

Există însă și medicamente care acționează prin alte mecanisme, de obicei sistemice. Între acestea enumerăm agenții citostatici, corticosteroizii și bineînțeles o parte din mecanismele de toxicitate ale antiinflamatoarelor nesteroidiene (4).

Antiinflamatoarele nesteroidiene

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt la ora actuală medicamentele cele mai utilizate pentru calmarea durerilor de aproape orice natură și îndeosebi a durerilor și fenomenelor inflamatorii reumatice. Utilizarea lor pe scară largă este favorizată și de faptul că în majoritatea țărilor ele pot fi procurate de pacienți și fără prescripție medicală, direct de la farmacii.

Ulcerele intestinului subțire nu sunt singurele elemente patologice induse de AINS, acestea producând și enteropatie cu pierdere de proteine, precum și stricturi sau diafragme ale intestinului subțire.

Epidemiologie

Studii asupra prevalenței leziunilor induse de antiinflamatoarele nesteroidiene asupra tubului digestiv demonstrează la pacienții asimptomatici și simptomatici ce iau AINS, procente de 10 până la 30% leziuni peptice și de la 20 până la 40% leziuni hemoragice care includ eroziuni, peteșii sau hemoragii intramucoase (5).

Alte studii demonstrează o prevalență de până la 65% a enteropatiei induse de folosirea antiinflamatoarelor nesteroidiene (6).

Este deosebit de important să subliniem faptul că frecvența și accesibilitatea diagnosticului leziunilor induse de AINS asupra stomacului și duodenului au făcut să se subestimeze frecvența și importanța enteropatiei.

Enteropatia prin antiinflamatoare nesteroidiene are drept consecință hipoalbuminemia și carența de fier, ea fiind o patologie mai complexă decât leziunile eroziv-ulcerative și reprezintă subiectul unui alt capitol *(Patologia iatrogenă a intestinului subțire)* (7).

Trebuie reținut de asemenea că aceste leziuni se pot regăsi și la nivelul colonului, manifestându-se ca o colită, ca ulcere sau perforații colonice asociate sau nu diverticulozei (8).

În alte studii ce vizează creșterea permeabilității intestinale printr-un proces inflamator la nivel enteral se dau cifre de până la 70% afectare enterală, majoritatea cazurilor fiind însă asimptomatice (4).

Factorii de risc asociați AINS sunt administrarea de preparate cu eliberare prelungită și asocierea de leziuni enterale preexistente.

Patogeneză

Se individualizează două mari grupe de mecanisme patogenice: cele induse de contactul direct fizic între medicament și mucoasa intestinală și cel sistemic indus de mecanismul intrinsec de acțiune al acestor medicamente (11).

Mecanismul fizicochimic direct pare să fie datorat îndeosebi medicamentelor cu eliberare prelungită, respectiv formelor galenice încapsulate în formule enterosolubile (sau alcalisolvent), ce se eliberează preferențial la nivelul intestinului subțire. În acest mod leziunile produse de AINS nu dispar, ci pur și simplu nu mai apar în raza de acțiune a aparaturii diagnostice de rutină. Acest fapt asociat cu sărăcia simptomelor, a dus la subevaluarea acestor leziuni (6).

Studii experimentale pe animale au demonstrat modificări biochimice induse de AINS la nivelul enterocitelor. Examinările la microscopia electronică au arătat că aceste leziuni se localizează preferențial la nivelul mitocondriilor cu balonizări și vacuolizări ale acestora odată cu administrarea de indometacin, cu implicații asupra

fosforilării oxidative, precum și defecte enzimatice complexe, de exemplu de citrat sintetază, succinil dehidrogenază, citocrom C reductază (12).

În asociere cu aceste leziuni, microscopia electronică mai evidențiază modificări importante la nivelul marginii în perie enterale (în special fosfatază alcalină) și sunt de asemenea incriminate leziuni la nivelul joncțiunilor intercelulare, cu creșterea consecutivă a permeabilității intestinale. Acest fenomen apare foarte precoce, respectiv la câteva ore după administrarea drogului (13).

Majoritatea autorilor acceptă faptul că mecanismul fizico-chimic include două etape evolutive: prima etapă cuprinde modificările biochimice descrise; a doua etapă include modificările ultrastructurale menționate, ce au drept consecință creșterea permeabilității intestinale și expunerea țesuturilor subiacente la agresorii din lumenul enteral (14).

Spre deosebire de stomac unde principalul agresor este reprezentat de secreția clorhidropeptică, la nivelul intestinului subțire agresorii sunt mai mulți, fapt ce induce și o mai mare complexitate a fenomenelor.

Astfel, țesuturile submucoase sunt expuse la secreție biliară și pancreatică cu enzime proteolitice și lipolitice; pot să deschidă poarta germenilor enterali.

Odată agresiunea microbiană declanșată, se produce răspunsul organismului prin mobilizarea celulelor proinflamatorii de fază acută cu infiltrat inflamator polimorfonuclear și, în final, mononuclear cronic (15).

Efectele sistemice sunt legate în principal de mecanismul de inhibiție al sintezei de prostaglandine.

În anii 1970 au fost identificate rolurile ciclooxigenazei de ciclizare și de adăugare a grupului 15 hidroxiperoxid la acidul arahidonic, inducând producerea de prostaglandină G2 (4).

La ora actuală sunt foarte bine cunoscute cele două izoforme de COX, respectiv COX 1 cu efecte importante pentru producția de prostaciclină cu rol protectiv la nivelul mucoasei gastrice și COX 2, care este produsă în exces la nivelul celulelor inflamatorii (17).

Aceleași mecanisme sunt implicate și în producerea leziunilor mucoasei enterale și a celor de la nivelurile superioare, precum și în efectele ce apar indiferent de calea de administrare a preparatului (chiar dacă acesta este administrat parenteral sau sub formă de supozitoare).

Există la ora actuală teorii care susțin faptul că și creșterea permeabilității intestinale este indusă de mecanisme dependente de sinteza de prostaglandine la om. Mecanismul acesta este incomplet elucidat, dar s-a sugerat că sunt incriminate efectele inhibiției fosfofructokinazei și intrarea glucozei în șuntul hexozomonofosfat. Acest element ar reduce efectul protectiv împotriva radicalilor liberi de oxigen, determinat de efluxul de calciu de la nivel mitocondrial (18).

Un rol important, recunoscut la ora actuală însă insuficient elucidat, este cel al bacteriilor enterale în amplificarea fenomenelor inflamatorii și cel de hiperpermeabilitate enterală. Acest rol este susținut de efectul protectiv pe care pare să îl aibă administrarea unor doze moderate de metronidazol asupra producerii leziunilor mucoase.

Morfopatologie

Din punct de vedere macroscopic, leziunile produse de antiinflamatoarele nesteroidiene asupra intestinului subțire nu se rezumă doar la eroziuni și ulcere. Mai sunt citate, deși cu o frecvență mai redusă, stricturi, diafragme sau chiar perforații intestinale. Aspectul anatomopatologic nu diferă față de leziunile produse în alte circumstanțe.

Din punct de vedere microscopic, interesant este, în primul rând, caracterul transmural al unor leziuni, fapt care pretează la un diagnostic diferențial cu boala Crohn.

Un alt caracter destul de întâlnit este aplatizarea mucoasei enterale cu dispariția microvililor.

Din punct de vedere ultrastructural, relativ caracteristice sunt, la nivelul organitelor citoplasmatice, modificările mitocondriale caracterizate prin balonizări și vacuolizări, precum și modificările de la nivelul joncțiunilor intercelulare, fapt ce explică hiperpermeabilitatea enterală (19).

Tablou clinic

Elementele clinice fiind fie insignifiante, fie înșelătoare, anamneza privind utilizarea de medicamente antiinflamatoare trebuie realizată prin insistență. Trebuie ținut cont de faptul că pacientul nonreumatic poate să-și administreze AINS în scop analgetic pentru dureri din cele mai diverse (chiar pentru dureri abdominale), acest fapt fiind favorizat și de eliberarea preparatelor fără prescripție medicală (2).

Pe de altă parte, pacienții cu afecțiuni cardiovasculare utilizează frecvent aspirină, fapt pe care îl consideră „firesc", deci nu-l vor menționa în anamneză.

Clinica ulcerelor intestinului subțire este de obicei săracă. Rareori durerile sunt importante în asemenea măsură încât pacientul să apeleze la medic pentru ele. Oricum, sunt nesistematizate și fără o localizare precisă.

De cele mai multe ori constatarea clinică este fenomenologia determinată de anemia posthemoragică cronică sau doar de sideropenie. Uneori pacientul constată în scaun elementele caracteristice enteroragiei, cu scaun hematochezic sau melenic.

Cele mai frecvente complicații alarmează și colorează tabloul clinic. Acestea sunt elementele caracteristice hemoragiei digestive medii severe, ale ocluziei intestinale prin stricturi și membrane sau elementele caracteristice perforației intestinului subțire, care nu au caractere specifice față de alte perforații enterale (4).

Din păcate, diagnosticul clinic în aceste cazuri este tardiv, soluțiile terapeutice fiind dezavantajoase pentru pacient, și cu un raport cost/eficiență scăzut.

Explorări diagnostice

Explorările paraclinice se pot grupa în explorări care susțin diagnosticul de ulcer al intestinului subțire și în explorări care evidențiază complicațiile acestora.

Evidențierea ulcerului se poate efectua prin doar câteva explorări: radioizotopică, examinare radiologică și enteroscopie.

Explorarea radioizotopică a fost prima care a putut evidenția inflamația la nivelul mucoasei enterale. Examinarea se face cu leucocite marcate cu ^{111}Indiu detectate prin metode scintigrafice. În baza acestor explorări, studiile recente evidențiază un procent de până la 65% dintre utilizatorii de AINS cu enteropatie indusă de acestea (20).

Examinarea radiologică a intestinului subțire poate fi uneori utilă. Ea este însă dependentă de experiența radiologului, dar și de dimensiunile leziunilor.

Examinarea endoscopică până nu demult nu putea accede la nivelul intestinului subțire mai jos de unghiul duodenal inferior. În ultimii ani dezvoltarea *(pushing)* enteroscopiei a dezvăluit noi aspecte ale afectării intestinale prin AINS (21,22).

Examinările ce evidențiază complicațiile ulcerelor asociate antiinflamatoarelor nesteroidiene se pot grupa în explorări hematologice, biochimice și imagistice.

Explorările hematologice vor evidenția în primul rând anemia hipocromă feriprivă ca expresie a hemoragiilor oculte, eventuala leucocitoză în caz de perforație sau, uneori, tulburările de hemostază preexistente.

Explorările biochimice evidențiază de obicei rezultatul tardiv al enteropatiei prin AINS, respectiv hipoalbuminemia, sau afecțiuni asociate sau predispozante.

Dintre explorările imagistice ce vor evidenția complicațiile reținem, pe primul plan, explorarea radiologică simplă ce evidențiază semnele de perforație. De asemenea, explorarea radioizotopică cu hematii marcate cu ^{99m}Tc va evidenția eventual hemoragia.

Forme clinice

Există practic două forme clinice de afectare enterală prin antiinflamatoare nesteroidiene: jejunoileita ulcerativă și enteropatia prin AINS, diferența dintre o formă și cealaltă constă în faptul că în prima situație dominante sunt ulcerațiile, iar în a doua formă, dominantă este inflamația enterală cu disfuncțiile jejuno-ileale și pierderile proteice.

Evoluție. Complicații

Evoluția ulcerelor prin AINS este de obicei benignă la suprimarea agentului agresor. Uneori, involuția procesului inflamator enteral poate să dureze însă luni. Problema principală este diagnosticul precoce și corect într-o afecțiune cu simptomatologie săracă și polimorfă.

În cazul în care diagnosticul este pus tardiv, apar complicațiile enterale ale administrării de AINS (23).

Perforațiile apar de obicei la doze mari de antiinflamatoare nesteroidiene administrate mult timp. Sunt citate în literatură perforații la administrarea de doze mari de indometacin.

Evidențierea perforației se face ca în orice altă situație de perforație intestinală.

Hemoragia digestivă medie

Această complicație apare indiferent de dimensiunea leziunii enterale, dar de cele mai multe ori se constată prin decelarea unei anemii de cauză neelucidată cu eventuala detectare a unor hemoragii oculte (24).

Testele efectuate cu hematii radiomarcate cu ^{99m}Tc vor confirma sângerarea, iar enteroscopia va localiza precis sursa. Rareori enteroragiile sunt de importanță clinică mare și se manifestă prin hemoragie masivă. Asocierea cu pacientul reumatic care ia AINS este relativ facilă, explorarea gastroduodenoscopică negativă sau cu leziuni nesemnificative poate duce la diagnosticul pozitiv (25,26).

Enteropatia prin AINS

Se poate manifesta prin trei elemente: malabsorbție jejunală, malabsorbție ileală și sindrom de pierdere de proteine.

Malabsorbția jejunală, deși se întâlnește foarte rar poate să fie evidențiată prin test modificat al absorbției D-xilozei, susținută histopatologic de modificări vilozitare ca în enteropatia glutenică,

dar care rareori ajung la manifestări clinice patente (27).

Malabsorbția ileală poate la rândul ei să fie evidențiată prin testul Schilling, testul ingestiei de acid taurocolic marcat cu ^{75}Seleniu sau testul excreției fecale a leucocitelor marcate cu ^{111}Indiu. Rareori însă acești pacienți au semne patente de malabsorbție (de vitamina B_{12} de exemplu).

Un element destul de frecvent întâlnit ca expresie a enteropatiei prin AINS este sindromul de pierdere de proteine.

Una dintre complicațiile tardive ale administrării cronice îndelungate de AINS este apariția stricturilor enterale. La ora actuală sunt definite două tipuri de astfel de stricturi. Un tip este mai necaracteristic, stricturile având bază largă și fiind relativ direct legate de o nișă, iar cel de al doilea tip, relativ specific, este de genul diafragmelor (28).

Această așa-zisă „boală a diafragmelor" are ca substrat histologic structuri fibroase inelare unice sau mai des multiple care pot duce în final la ocluzii totale luminale. Aceste diafragme sunt localizate de obicei pe intestinul subțire mediu, dar îndeosebi la formele de administrare cu eliberare tardivă pot apărea și la nivelul cecului sau colonului ascendent.

Substratul acestor diafragme este probabil procesul cicatriceal succesiv pe leziuni adiacente.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se face de obicei în cazul constatării unor simptome ce țin de complicații (anemie, subocluzie, perforație) la pacienții cu anamneză pozitivă pentru ingestie de AINS.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face pe două planuri.

În primul rând se va face cu leziuni induse de AINS la alte niveluri ale tubului digestiv (stomac sau duoden) unde acestea sunt considerate în mod clasic mai frecvente și cu care ulcerele intestinului subțire pot fi asociate.

În al doilea rând trebuie diferențiate celelalte ulcere ale intestinului subțire, de exemplu ulcerele induse de alte droguri, ulcerele din bolile sistemice, cele din bolile inflamatorii enterale (boala Crohn) sau ulcerele primitive ale jejuno-ileonului.

Prognostic

Prognosticul ulcerelor induse de AINS este favorabil în cazul diagnosticului precoce înainte de apariția unor complicații grave ca perforații sau diafragme și ocluzie intestinală.

Tratament

Nu există un tratament bine conturat al ulcerelor intestinale induse de AINS. De la început trebuie subliniat faptul că tratamentul antisecretor gastric nu poate să aibă nici un efect în aceste situații, ele fiind situate în zone inaccesibile agresiunii clorhidropeptice. Singura rațiune a administrării medicației antisecretoare este asocierea concomitentă a unor leziuni ale mucoasei gastrice sau duodenale.

Au fost încercate soluții terapeutice pe bază de salicilazosulfapiridină, pornindu-se de la premisa că procesul inflamator enteral indus de AINS poate să fie controlat ca în bolile inflamatorii intestinale nespecifice. Administrarea de salicilați în aceste situații rămâne încă controversată (29).

O altă soluție propusă – ce derivă, pe de o parte, din constatarea proliferării microbiene, iar pe de altă parte a efectelor antiinflamatoare intrinseci – este administrarea de metronidazol în doze de 0,5 g x 2 pe zi timp de 10 zile. Rezultatele sunt promițătoare, dar utilizarea altor chimioterapice sau antibiotice rămâne să fie evaluată (30).

Utilizarea, în cazul ulcerelor prin administrare de antiinflamatoare nesteroidiene, a prostaglandinelor de sinteză (misoprostol, enprostil) pare să fie soluția cea mai logică. Efectele secundare deosebit de neplăcute uneori ar putea limita utilizarea acestora.

Profilaxie

Profilaxia leziunilor tubului digestiv prin AINS este teroretic foarte simplă: oprirea utilizării lor. Totuși sunt destul de multe situațiile în care un pacient reumatic cronic – de exemplu – nu poate renunța definitiv la aceste medicamente (31).

În cazul localizării gastrice sau duodenale, administrarea concomitentă de medicație antisecretoare *à la longue* poate fi benefică.

La ora actuală au fost dezvoltate noi molecule de AINS COX 2 selective, ale căror efecte secundare pe tubul digestiv sunt extrem de limitate. Dintre acestea au fost deja descrise Rofecoxibul (Vioxx) și Nabumetona (Movalis), care se găsesc și pe piața românească, dar deja există o serie de trialuri cu alte substanțe, de exemplu celecoxibul, meloxicamul, nimesulidul sau flosulidul, deși efectele lor clinice vor trebui confirmate (32,33).

Aspecte medico-legale

Nu trebuie minimalizate eventualele implicații medicolegale ale agravărilor produse de medicamente prescrise de medic în condițiile subevaluării posibilelor complicațiii în cazul localizării enterale a leziunilor.

Clorura de potasiu

Este cel mai frecvent incriminată în producerea de leziuni ulcerative la nivelul jejunului sau ileonului.

Folosirea preparatelor cu eliberare lentă sau enterosolubile nu a făcut decât ca sediul leziunilor de la nivelul stomacului și duodenului să se transfere la nivelul intestinului subțire postduodenal. Studii recente incriminează toxicitatea asociată a substanțelor de adsorbție a clorurii de potasiu (2).

Aceste ulcere sunt localizate de obicei la nivelul ileonului distal. Managementul acestor leziuni este similar cu cel al ulcerelor induse prin AINS.

Trebuie remarcat faptul că retragerea de pe piață a preparatelor enterosolubile de clorură de potasiu a dus la un declin semnificativ al ulcerelor intestinale induse de această sare.

Alte medicamente ce pot induce astfel de leziuni sunt: corticosteroizii, medicația citostatică, cu cap de serie citarabina, dar și alte medicamente, de exemplu digoxina, sulfatul feros și, nu în ultimul rând, sărurile de aur folosite în poliartrita reumatoidă (ce se asociază frecvent cu administrare de AINS) (4).

Ulcerele intestinului subțire din cadrul bolilor inflamatorii cronice intestinale

Boala Crohn și colita nedeterminată se pot manifesta cu ulcere ale jejunului sau ileonului. Debutul bolii Crohn poate fi la nivelul ileonului proximal și colonului distal.

Caracteristicile leziunilor în aceste situații au fost descrise în capitolele respective. Ele au fost menționate aici doar ca un memento al diagnosticului diferențial care nu trebuie în nici un caz să omită astfel de afecțiuni.

Ulcerele intestinale din boli sistemice

Bolile de colagen vasculare autoimune, cunoscute în mod clasic drept colagenoze sistemice, se pot asocia cu ulcere ale intestinului subțire prin mecanism vasculitic sau autoimun.

Boala lupică este capul de serie al afecțiunilor sistemice care pot fi însoțite de ulcere ale intestinului subțire. Asocierea frecventă cu anticorpii antifosfolipidici susține teoriile relației vasculitice a leziunilor (2).

Boala Behçet, încadrată de unii autori în colagenozele vasculitice, se poate asocia și ea în 1% dintre cazuri cu ulcere ale intestinului subțire care pot sângera sau se pot complica cu penetrații sau perforații.

Mai sunt citate cazuri în poliartrita reumatoidă, periarterita nodoasă, sclerodermie, poli și dermatomiozită sau în granulomatoza Wegener, purpura Hennoch Schonlein sau sindromul Churg Strauss. Mecanismul inflamației vascularizației mezenterice este incriminat și în aceste cazuri (34).

Diagnosticul acestor manifestări asociază diagnosticul bolii de bază cu cel al leziunii enterale.

Tratamentul este cel al afecțiunii sistemice, tratamentul nespecific al ulcerului enteral, cu atenție la administrarea de AINS care poate asocia tratamentul acestor boli.

Ulcerele asociate sindroamelor de malabsorbție

Jejunoileita cronică negranulomatoasă mai este cunoscută sub denumirile sprue neclasificabil sau enteropatie mucoasă idiopatică. Este o afecțiune caracterizată prin ulcerații mucoase, atrofie vilozitară totală sau parțială, hiperplazie criptică și infiltrat inflamator limfoplasmocitar (35).

Aceste modificări histologice antrenează scăderea enzimelor din marginea în perie cu sindrom de malabsorbție și în asociere, enteropatie prin pierdere de proteine.

Evoluția bolii este de obicei severă sau chiar duce la exitus. Trialuri terapeutice cu corticosteroizi sau imunomodulatoare au fost încercate, cu rezultate variabile. Tratamentul chirurgical este indicat pe segmentele cele mai afectate, dar rezultatele pe termen lung sunt iluzorii, majoritatea pacienților cu forme grave decedând în 2 ani (36).

Ulcerele asociate limfoamelor intestinale

Limfoamele de tip T derivate sau nu drept complicații ale enteropatiei gluten induse se pot manifesta prin ulcere ale intestinului subțire (37).

Clinica acestor afecțiuni este, de obicei, clinica enteropatiei glutenice la care se adaugă elementele ce țin de limfomul și ulcerul propriu-zis.

Caracteristica anatomopatologică obișnuită a acestor afecțiuni este infiltrarea limfomatoasă din jurul ulcerațiilor.

Tratamentul este cel al limfomului, asociat cu cel al complicației ulcerului enteral.

Ulcerele enterale asociate infecțiilor intestinale

Majoritatea infecțiilor cu tropism intestinal poate fi însoțită de pierderi de substanță și ulcerații intestinale.

Dintre acestea cele mai frecvente apar în infecția enterală cu *Salmonella typhi,* dar și în infecțiile cu *Aeromonas hydrophilla, Histoplasma capsulatum* sau infecțiile cu *virus citomegalic* (38).

Recent au fost citate ulcerații intestinale multiple la copii cu infecții intestinale cu Staphylococus aureus (39).

Sunt citate cazuri de ulcere enterale în sifilisul congenital (40).

Ulcerele intestinale primitive (idiopatice)

Într-o serie de cazuri, apariția ulcerelor intestinale unice sau multiple nu poate fi asociată nici unei afecțiuni inițiale de cauză cunoscută.

Incidența acestor ulcere este foarte mică. Un studiu efectuat în clinica Mayo în 20 de ani a decelat doar 59 de astfel de ulcere și chiar dintre acestea s-a descoperit ulterior că 6 pacienți luaseră comprimate de clorură de potasiu enterosolubile (2).

Clinica acestor ulcere este, din păcate, dominată de obicei de fenomenele legate de complicațiile acestora, altfel ele fiind oligosimptomatice sau torpide.

Diagnosticul paraclinic constă în diagnosticarea leziunii cu localizare enterală, diagnosticarea complicației și, în fine, cel mai dificil, recunoașterea necunoașterii agentului etiologic sau măcar a mecanismului patogenic (4).

Tratamentul este de obicei dificil și se limitează mai ales la tratarea complicației ce a dezvăluit diagnosticul.

Prognosticul este de obicei dependent de precocitatea diagnosticului și de prezența afecțiunilor asociate.

Bibliografie

1. Maratka Z. Endoscopic diagnosis în Gastroenterology 4-th ed, Normed Verlag, Hamburg 1999; 19-20.

2. Levin M. Miscelanous diseases of the small intestine. Yamada T. et al. În *Textbook of Gastroenterology*, 3-rd ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 1999, 1739-1748

3. Yatropoulos MI, Davis TE. Ulcerative and inflammatory lesions. În Roman K, Hanninen O, eds. *Gastrointestinal toxicology,* Elsevier Amsterdam 1986; 267-272.

4. Raz R, Bayless T. Isolated and diffuse ulcers of the small intestine. În Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver disease* 6-th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 1771-1777.

5. Bjarnason I. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine The Searle Literature review series 1 (2) 1994; 4-16.

6. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russel AS, Side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs în humans. Gastroenterology 1993; 104: 1832-47.

7. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal antiinflammatory drugs. Lancet 1987; 2: 711-714.

8. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonoscopic findings în seronegative spondylarthropathies. Br. J. Rheumatol. 1988; 27 (supp II): 95-105.

9. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidial antiinflammatory drugs, New Engl J. Med., 1992; 327: 749-53.

10. Gabriel SE, Jaakinmainen I, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidial antiinflammatory drugs a metaanalysis. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 787-790.

11. Vane JR, Botting R. Mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs the Am J. of Med, 1998; 104: 28-34.

12. Bjarnason I, Fehilly B, Smethurst P, Menzies IS, Levy AJ. Importance of local versus systemic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs în increasing small intestinal permeability în man: Gut 1991; 32: 275-277.

13. Reuter BK, Davies NM, Wallace II. Nonsteroidal antiinflammatory drugs enteropathy în rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. Gastroenterology 1997; 112. 109-113.

14. Nzgard G, Anthony A, Piaseki C et al. Acute indomethacin induced jejunal injury in rats: early morphological and biochemical changes. Gastroenterology 1994; 106: 567-571.

15. Erickson RA, NSAID' s and the small intestine: is there any cause of concern ? Pract. Gastroenterol. 1991; 105: 39-42.

16. Vane JR, Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin like drugs. Nature: 1971; 231: 232-235.

17. Schassmann A. Mechanism of ulcer healing and effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J. of Med. 1998; 104: 43-52

18. Yeomans N. New data on healing of nonsteroidal antiinflammatory drugs – associated ulcers and erosions – Am J. of Med. 1998; 104: 56-62.

19. Whittle BI, Laszlo F, Evans F, Evans SM, Moncada S. Induction of nitric oxide syntethase and microvasculature injury în the rat jejunum provoked by indomethacin. Br. J. Pharmacol 1995; 16:2286-89.

20. Roonez PI, Jenkins JI, Smith KM et al - ^{111}Indium labeled polymorphonuclear leukocyte scans în rheumatoid arthritis – an importantcause of false positive results – Br. J. Rheumatol 1986; 25: 167-73.

21. Greenspan A, Levin MS. Diagnosis and management of small intestinal diseases. Curr Oppin în Gastroenterol 1996; 12: 164-8.

22. Greenspan A, Levin MS, Diagnosis and management of small intestinal diseases. Curr Oppin în Gastroenterol 1997; 13: 112-8.

23. Kessler WF, Shires GT, Fahez TJ. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal ulcerations J.Am. Coll. Surg., 1997; 185 (3): 250-6.

24. Bashir RM, al Kawas FH. Rare causes of occult small intestinal bleeding including aortoenteric fistulas, small bowell tumors and small bowell ulcers Gastrointest Endosc. Clin N. Am., 1996; 6 (4) 709-38.

25. Collins AJ, Du Toit JA. Upper gastrointestinal findings and faecal occult blood in patients with rheumatic diseases taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Br. J. Rheumatol, 1987; 26: 295-8.

26. Morris AJ, Wasson LA, MacKenzie JF. Small bowell enteroscopy în undiagnosed gastrointestinal blood loss. Gut, 1992; 33: 887-889.

27. Bjarnason I, Smethurst P, MacPherson A et al. Glucose and citrate reduce the permeability caused by indomethacin în humans. Gastroenterology, 1992; 102: 1546-50.

28. Lang J, Price AB, Levy AJ, Burke M, Gmpel JM, Bjarnason I. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induces by nonsteroidal antiinflammatory drugs J. Clin. Pathol. 1988; 41: 516-26.

29. Dent J. Why proton pump inhibition should heal and protect against nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers Amer. J. Med. 1998; 104: 52-6.

30. Talley N. Healing of nonsteroidal antiinflammatory drug associated ulcers and erosions, and relief of dyspeptic symptoms: a commentary of new data Amer. J. Med. 1998; 104: 62-67.

31. Hawkey C.J. Progress în prophylaxis against nonsteroidal antiinflammatory drug – associated ulcers and erosions. Amer. J. Med. 1998; 104: 67-73.

32. Lanza F., Prophylaxis against nonsteroidal antiinflammatory drug – associated ulcers and erosions – a commentary of new data. Amer. J. Med. 1998; 104: 73-79.

33. Jonsson B, Wahlquist P. Management of nonsteroidal antiinflammatory drug associated lesions. A cost effectiveness perspective Amer. J. Med. 1998; 104: 81-89.

34. Kaneki T, Kawashima A, Hayano T et al. Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angitis) presenting with ileus caused by ischemic ileal ulcer J. Gastroenterol 1998; 33 (1) 112-6.

35. Elizade Aspegui IR, Arin Letamendia A, Zozaya AE et al. Chronic nongranulomatous ulcerative jejunitis. Gastroenterol Hepatol, 1998; 21 (7) 342-5.

36. Primary chronic ulcerative ileojejunitis complicated by hemophagocytic syndrome – Gastroenterol Clin. Biol. 1999; 23 (6-7); 783-7.

37. Widjiaja A, Wagner S, Mix H et al. Malabsorbtion with progressive weight loss and multiple intestinal ulcers în a patient with T-cell lymphoma. Z Gastroenterol 1999; 37 (7): 611-4.

38. Wong SZ, Ng FH, Kwok KH et al. Skip colonic ulcerations în Typhoid ileo colitis J. Gastroenterol 1999; 34 (6): 700-1.

39. Han SJ, Jung PM, Kim H et al. Multiple intestinal ulcerations and perforations secondary to methicyline resistant Staphylococus aureus în infants J. Ped. Surg, 1999; 34 (3) 381-6.

40. Ajayi NA, Marven S, Kaschula RO et al. Intestinal ulceration, obstruction and hemorrhage în congenital syphilis. Pediatr. Surg. Int. 1999; 15 (5-6): 391-3.

PATOLOGIA IATROGENĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

Mircea Grigorescu

Cadru nosologic

Complexitatea crescândă a produșilor terapeutici utilizați în clinică oferă, pe lângă multiple avantaje, și inconvenientele efectelor secundare. Printre acestea se numără și variate enteropatii apărute în cursul tratamentului cu diverși agenți medicamentoși. Unele dintre acestea au intrat în actualitate, pe măsura ameliorării tehnicilor de investigație enterologică. Mecanismele de acțiune sunt adesea multiple și unele imprecis conturate. Buna cunoaștere a indicațiilor și contraindicațiilor medicamentelor utilizate în bolile gastrointestinale și a efectelor lor secundare permite o selectare adecvată a mijloacelor terapeutice și realizează astfel o profilaxie a accidentelor iatrogene. Patologia iatrogenă cuprinde sindromul malabsorbtiv de origine medicamentoasă și enteropatiile medicamentoase fără malabsorbție.

Leziuni erozive și ulcerative

Sunt prezentate în cap. *Ulcerele intestinului subțire.*

Leziuni ischemice

O gamă largă de medicamente poate induce leziuni ischemice intestinale, prin mecanisme variate (1): vasoconstricție arterială, hipotensiune arterială sistemică sau splanhnică, tromboză mezenterică, uneori asociate (tabelul I).

Tabelul I

Medicamente care produc leziuni ischemice intestinale

Medicamente	Mecanisme de acțiune
Agenți inotrop pozitivi	Vasoconstricție
- norepinefrina	
- dopamina	
Hipotensoare	Hipotensiunea arterială
Diuretice	Hipovolemie
Glicozizi cardiotonici	Reducerea debitului splanhnic
Vasopresina	Reducerea debitului splanhnic
Alcaloizi de ergot	Vasoconstricție splanhnică
- Ergotamină	
- Dihidroergotamină	
- Metilergonovină	
Contraceptive orale	Hipercoagulabilitate, proliferare endotelială, scăderea debitului venos mezenteric
Cocaină	Vasoconstricție prin stimulare simpatică excesivă

Tabloul clinic este cel al unei ischemii acute, fiind dominat de durere abdominală, în general difuză, fără localizare precisă, subfebrilități sau febră și hematochezie. Sunt prezente semnele obiective ale ileusului sau ale peritonitei, în funcție de intervalul scurs până la prezentarea într-un serviciu medical. Examenul radiologic evidențiază prezența ileusului sau a perforației. Rareori este necesar examenul computer-tomografic. Trebuie menționat faptul că, în situațiile de ischemie neocluzivă care au ca substrat vasospasmul mezenteric indus de glicozizii cardiotonici sau de medicația hipotensoare, diagnosticul se fundamentează pe datele oferite de angiografia mezenterică (2).

O mențiune specială trebuie făcută pentru cocaină, care printr-o stimulare simpatică excesivă determină o vasoconstricție periferică severă, cu sindrom hiperkinetic, reacție vasculară hipertensivă și instalarea unei ischemii intestinale neocluzive (3). Simptomatologia se poate instala atât la drogați, cât și la „transportorii" care ingerează săculeți de cocaină sau le introduc în rect și care, prin ruperea ambalajului, sunt expuși la doze letale de drog.

Efectele nocive ale medicamentelor utilizate în patologia cardiovasculară sunt potențate de statusul circulator, fiind maxime la pacienții cu insuficiență cardiacă, la care circulația splanhnică este compromisă.

Riscul de producere a accidentelor ischemice de către anticoagulantele orale este accentuat de prezența factorilor preexistenți: colagenoze, stări de hipercoagulabilitate, hipertensiune arterială, fumat (4).

Efecte adverse ale anticoagulantelor

Pot apărea în cursul tratamentului anticoagulant prelungit cu derivați cumarinici și mai rar în cursul heparinoterapiei.

În apariția complicațiilor hemoragice sunt implicați numeroși factori: tipul tratamentului anticoagulant, dozele, durata, calea de administrare, medicația concomitentă (antiinflamatoare nesteroidiene în principal), vârsta pacientului și leziunile concomitente la nivelul tractului gastrointestinal (1).

Din punct de vedere clinic, efectele adverse se manifestă prin hemoragii cu diferite grade de severitate, în general pe fondul unor leziuni preexistente (5).

La nivelul intestinului subțire, complicația cea mai frecventă o reprezintă hematomul intramural, care se poate instala spontan la nivelul jejunului sau după traumatisme închise la nivelul duodenului, uneori chiar cu caracter de hematom ocluziv (6).

Tulburări de motilitate produse de medicamente

Hipomotilitatea cu aspect de sindrom de pseudoobstrucție intestinală se poate produce după administrare de anticolinergice, medicamente cu efecte anticolinergice (fenotiazine, antidepresive triciclice), opioizi, blocanți ai canalelor de calciu (verapamil), agoniști α_2-adrenergici (clonidină), imunosupresie cu ciclosporină, citostatice (vincristină, prin efect neurotoxic direct asupra sistemului nervos enteric) (1,7). Pacienții care utilizează opiacee în scop analgetic pot dezvolta un sindrom de pseudoobstrucție intestinală *(narcotic bowel syndrome),* reversibil la suprimarea administrării. Simptomatologia zgomotoasă produsă de suprimarea opiaceelor poate fi influențată favorabil de administrarea unui agonist α_2-adrenergic (clonidină).

Hipermotilitatea indusă medicamentos poate fi produsă de substanțe colinergice, prochinetice și catartice. Un sindrom malabsorbtiv prin accelerarea tranzitului intestinal a fost descris după administrarea de cloramfenicol (8). Creșterea vitezei de tranzit a fost evidențiată prin examen radiologic și analiza excreției fecale a produșilor radioactivi după administrarea de ^{75}Se-selenometionină. Sindromul s-a evidențiat la 20% dintre bolnavii cu enteropatii cronice care se aflau sub tratament cu cloramfenicol pe cale orală, pentru corectarea disbiozei. Acțiunea peristaltogenă a cloramfenicolului este mediată de un releu colinergic, întrucât efectul dispare sub acțiunea vagoliticelor sau ganglioplegicelor (9).

Sindroame de malabsorbție de cauză medicamentoasă

Se pot realiza prin mecanisme multiple, care pot interfera cu orice etapă a procesului de digestie și absorbție.

Sindroame de malabsorbție prin tulburare proceselor digestive intraluminale și parietale

Inhibiția enzimatică este posibilă în cursul tratamentului oral cu neomicină. Antibioticul are un efect inhibitor indirect asupra activității lipazei pancreatice, foarte probabil în legătură cu capacitatea lui de a precipita sărurile biliare (10).

Scăderea activității dizaharidazice enterocitare se produce în cazul utilizării unor antibiotice polibazice: neomicină, kanamicină (11). Este

descrisă și în cursul tratamentului citostatic, care afectează sinteza proteică și enzimatică. Activitatea betagalactozidazică (lactazică) este mai deprimată decât cea alfaglucozidazică (12).

Inhibiția folic-acid conjugazei

Tratamentul cu anticonvulsivante (hidantoină, primidon, barbiturice) și anticoncepționale orale inhibă folic-acid conjugaza care hidrolizează pteroil-poliglutamații alimentari. Se produce o malabsorbție a acidului folic, care își găsește expresia în instalarea unei anemii macrocitare, megaloblastice. Se pare că mecanismul nu este unic, putând intra în discuție și modificări de pH intestinal, deplasarea folaților de pe transportorii plasmatici sau interferarea cu biosinteza sau funcția formelor coenzimatice ale acidului folic (13).

Precipitarea din soluție a sărurilor biliare

Antibioticele polibazice: neomicina, kanamicina, streptomicina leagă și precipită sărurile biliare, provocând astfel dezorganizarea micelară și malabsorbția consecutivă a grăsimilor și vitaminelor liposolubile (14).

Sechestrarea sărurilor biliare

Sărurile biliare intervin activ în toate fazele digestiei și absorbției vitaminelor liposolubile: emulsificare, lipoliză, formare micelară, fază mucoasă. Circulația entero-hepatică a sărurilor biliare, mecanism care permite conservarea și reutilizarea lor, poate fi întreruptă parțial prin administrarea orală de produși care le reține în lumenul intestinal: „sechestranți ai sărurilor biliare". Cei mai cunoscuți sunt colestiramina, colestipolul, lignina și triparanolul. Colestiramina este o rășină cuaternară de amoniu, schimbătoare de anioni, cu schelet polistiren polimer. Ca sare de clor ea schimbă clorul cu acizii biliari, pe care îi sechestrează în lumenul intestinal. Lignina este un material amorf, polimeric, format din unități care sunt derivați de fenilpropan. Acțiunea de complexare se datorește legăturilor hidroxilice, capacitatea adsorbtivă putând fi crescută prin creșterea metilării unităților fenilpropanice. Amândoi agenții și-au găsit utilizarea în cirozele biliare primitive, pentru controlul pruritului și în diareea colereică a bolnavilor cu rezecții ileale, suprimându-se efectul catartic al sărurilor biliare asupra mucoasei colice. Triparanolul este un agent hipocolesterolemiant, care produce, pe lângă efectul de legare al sărurilor biliare, și modificări morfologice reversibile ale epiteliului intestinal, până la aspectul de atrofie vilozitară focală.

Prin utilizarea acestor produși se produce steatoreea prin tulburarea formării micelare și tulburări de absorbție a vitaminelor liposolubile. Uneori se ajunge la hipoprotrombinemii severe și sindroame hemoragipare (15). Malabsorbția vitaminei D și cea a calciului sunt responsabile de instalarea osteomalaciei semnalate la subiecții cu rezecție ileală, care efectuează tratamente prelungite cu colestiramină.

Sindroame de malabsorbție prin sustragerea produșilor absorbabili

Tratamentul pe termen lung cu *alcalinizante* produce malabsorbția fosfaților și fierului. Utilizarea îndelungată de alcalinizante pe bază de hidroxid de aluminiu determină apariția unui sindrom de depleție a fosforului, având ca principale trăsături metabolice hipofosfatemia, hipofosfaturia, creșterea absorbției intestinale a calciului și hipercalciuria (17). Expresia clinică a acestei tulburări este astenia, anorexia și osteomalacia. Sindromul se instalează însă la doze mari de antiacide pe bază de hidroxid de aluminiu, cuprinse între 240-360 ml/zi, pe o perioadă de o lună-5 ani (18). Hidroxidul de aluminiu inhibă de asemenea absorbția vitaminei A, ca și a tetraciclinei. Absorbția fierului este în mod deosebit afectată în cursul tratamentului cu trisilicat de magneziu, care formează cu fierul produși insolubili (19).

Tetraciclina formează de asemenea chelați cu fierul și alți cationi metalici, legarea având loc în raport echimolecular (20).

Colestiramina leagă fierul anorganic și inhibă absorbția sa intestinală, după 6 luni de administrare continuă, evidențiindu-se scăderea sideremiei, a hemoglobinemiei și a rezervelor tisulare de fier. De asemenea, colestiramina leagă vitamina B_{12} *in vitro* și probabil și *in vivo*, deoarece utilizarea îndelungată este însoțită de o scădere a concentrației serice a vitaminei B_{12} (21).

Administrarea de *cimetidină* la subiecții cu ulcer duodenal determină o malabsorbție reversibilă a cobalaminei legate de proteine, fără a interesa vitamina B_{12} nelegată. Tratamentul pe termen lung cu cimetidină pentu prevenirea recurențelor ulceroase determină o deficiență semnificativă de vitamină B_{12}, detectabilă prin nivelul seric scăzut, în ciuda absorbției normale a vitaminei B_{12} libere. Scăderea producției de factor intrinsec sub tratamentul cu blocanți ai receptorilor H_2 este controversată (22).

Este posibilă și intervenția populării bacteriene intestinale, favorizată de aclorhidrie și consumul bacterian competitiv al vitaminei B_{12}.

Administrarea prelungită și în doze mari a uleiului de parafină poate duce la carențe de vitamine liposolubile (A, D, K), prin dizolvarea și eliminarea lor în scaun.

Prokineticele și *catarticele* pot produce malabsorbție prin „lipsă de timp", datorată accelerării tranzitului intestinal (1).

Sindroame de malabsorbție prin tulburarea absorbției enterocitare

Toate substanțele absorbite din lumenul intestinal trec printr-un „strat epitelial strategic", unde suferă transformări complexe. Procesul absorbtiv presupune o intensă activitate metabolică a celulei epiteliale intestinale și poate fi interferat la diferite niveluri.

Blocarea proceselor de transport a fost descrisă pentru vitamina B_{12} și acidul folic.

Malabsorbția vitaminei B_{12} s-a semnalat în cursul tratamentului cu *acid paraaminosalicilic,* tuberculostatic care a avut o largă răspândire. Mecanismul patogenetic cel mai verosimil pare a fi inhibiția unui sistem enzimatic folat-dependent din peretele intestinal, printr-un mecanism competitiv, datorită similarității de structură între PAS și acidul folic (23). Malabsorbția vitaminei B_{12} a fost descrisă ulterior și la diabeticii tratați cu *antidiabetice orale de tip biguanidic,* precum și în cursul tratamentului cu colchicină. Pentru biguanide se incriminează fie o tulburare generalizată a procesului absorbtiv (afectând absorbția glucozei, galactozei, D-xilozei, grăsimilor), fie o inhibiție sau inactivare a mecanismelor implicate în absorbția activă a vitaminei B_{12} (24). Malabsorbția vitaminei B_{12} este semnalată și în cursul tratamentului cu *clorură de potasiu,* condiționată sub forme farmaceutice care presupun eliberarea lentă a potasiului. Cercetările experimentale au evidențiat scăderea pH-ului ileal în această împrejurare, iar absorbția vitaminei B_{12} scade proporțional cu gradul acidifierii ileale (25).

Malabsorbția acidului folic a fost observată în cursul tratamentului cu *salazopirină*. Acest efect inhibitor asupra transportului folatului este specific pentru salicilazosulfapiridină și nu se menține pentru produșii de clivaj: sulfapiridină și acidul 5-aminosalicilic. Salazopirina blochează atât sediile de legare ale enzimelor care metabolizează folații: dihidrofolat-reductaza, metilentetrahidrofolat-reductaza, serintranshidrometilaza, cât și sistemul de transport intestinal (26).

Deprimarea proceselor metabolice intracelulare (transport, sinteză, eliberare)

Unele antibiotice cu spectru larg (neomicina, kanamicina, polimixina, bacitracina, tetraciclina) produc *in vitro* și *in vivo* scăderea încorporării aminoacizilor marcați în proteinele mucoasei intestinale și, prin aceasta, intervin în procesele metabolice enterocitare. Neomicina inhibă reesterificarea acizilor grași și tulbură transportul enterocitar al grăsimilor producând o acumulare marcată a acestora în celule (27).

Tetraciclina inhibă sinteza în mucoasa intestinală a unei proteine sau polipeptide care intervine în procesul de pătrundere și reținere a fierului în enterocit. În cursul tratamentului cu tetraciclină, fierul care intră în enterocit retrodifuzează în lumenul intestinal. Cercetările în microscopia optică și cele electronomicroscopice nu arată modificări ale suprafeței absorbtive și ale organizării celulare. Malabsorbția fierului rezultă și din efectul chelator intraluminal exercitat de tetraciclină.

Entități nosologice distincte

Enteropatia aregenerativă

Epiteliul intestinal este un țesut dinamic, care proliferează activ, reînnoindu-se după un ciclu cu durată particulară pentru diferitele segmente. Utilizarea citostaticelor (agenți alchilanți, antimetaboliți, alcaloizi vegetali) perturbă *turnover*-ul celular normal al mucoasei intestinale. Efectul nociv este în funcție de preparat, doză, durata tratamentului, radioterapia concomitentă, starea nutrițională. Un afect antimitotic, la care se însumează și inhibarea activității dizaharidazice îl are și colchicina. Probleme complexe ridică de asemenea iradierea corporeală totală, asociată cu imunosupresive, pentru transplantul medular (12,28).

La nivel biochimic, efectul se exercită asupra metabolismului acizilor nucleici și, implicit, asupra sintezei proteice și enzimatice.

Aceasta se exteriorează sub forma leziunilor morfologice, modificărilor enzimatice și a tulburărilor de absorbție (12).

Inhibiția mitozelor la nivelul zonelor regenerative din cripte tulbură procesul fiziologic de reînnoire epitelială. În doze mici, agenții citostatici acționează numai asupra celulelor imature din cripte care au funcție proliferativă (efect aregenerativ), dar în doze mari produc și leziuni ale epiteliului de înveliș vilozitar (efect exfoliativ). Se realizează un aspect de atrofie vilozitară, iar în doze mari apar necroze epiteliale în focar, apoi arii confluente, cu leziuni de enterită necrotică gravă și invazie bacteriană (29,30). Un aspect particular este reprezentat de enterocolita neutropenică (31).

Tulburarea sintezei proteice și enzimatice capătă expresie clinică prin carența dizaharidazică. Sunt prezente tulburări de absorbție a monozaharidelor, aminoacizilor, grăsimilor și vitaminelor (12).

Malabsorbția produsă de neomicină

Este realizată prin mecanisme patogenetice variate, de la leziunile morfologice ale mucoasei intestinale, tulburările de digestie intraluminală și absorbție, la accidentele disbiotice. Administrarea orală de neomicină, chiar în doze uzuale, folosite în scopul reducerii preoperatorii a florei

intestinale sau în encefalopatia hepatoportală, produce un sindrom malabsorbtiv complex, manifestat prin diaree cu steatoree, azotoree, tulburări de absorbție a vitaminelor liposolubile, monozaharidelor, aminoacizilor, fierului, vitaminei B_{12} și a electroliților (32). Administrarea parenterală de neomicină nu produce malabsorbție (33).

Alterațiile morfologice ale mucoasei intestinale sunt evidente atât în microscopia optică, cât și în cea electronică (32). Se remarcă scurtarea vilozităților și creșterea celularității laminei propria cu apariția de macrofage care conțin fragmente celulare sau structuri *bacteria-like*. În macrofage sunt prezente vacuole heterofagice, considerate a fi produși de digestie ai fagocitozei macrofagelor (27). Materialul fagocitat se pare că reprezintă produși de distrugere celulară, rezultați din acțiunea toxică a neomicinei. O parte din materialul dens electronomicroscopic poate reprezenta lipide nesaturate, osmiofile, acumulate în enterocit. La nivel infrastructural se constată degenerarea și vezicularea mitocondriilor și alterări ale reticulului endoplasmatic și nucleului. Microvilozitățile sunt balonizate și învelișul microvilozitar apare discontinuu (34). Aceste ultime modificări constituie substratul morfologic al malabsorbției dizaharidice, observate frecvent la bolnavii tratați cu neomicină. Histoenzimatic, se notează o scădere a activității succin-dehidrogenazei și ATP-azice.

Activitatea mitotică nu este afectată, dar se produc tulburări ale maturației enterocitare.

Administrarea orală de neomicină produce și tulburări ale proceselor enzimo-digestive intraluminale. Antibiotic polibazic, neomicina leagă și precipită prin grupările aminice cationice acizii grași și acizii biliari anionici din micelii (14). Această dezorganizare a miceliilor produce malabsorbția consecutivă a constituenților micelari: acizi grași, monogliceride, colesterol, vitamine liposolubile. Procesul interesează în special absorbția colesterolului și vitaminei A, care sunt în totalitate dependente de desfășurarea normală a fazei de formare micelară.

Inhibiția sintezei proteice și enzimatice și modificările ultrastructurale microvilozitare explică descreșterea activității enzimatice dizaharidazice: lactaza, maltaza, sucraza, celobiaza (11).

Tulburarea procesului de absorbție propriu-zis interesează în special substanțele transportate activ, probabil prin afectarea transportorilor membranari și tulburări metabolice enterocitare. Se va semnala malabsorbția monozaharidelor, vitaminelor liposolubile, a electroliților: calciu, sodiu, potasiu (32).

În sfârșit, în producerea malabsorbției un rol deloc neglijabil îl are producerea disbiozei.

Malabsorbția produsă de biguanide

Biguanidele realizează un sindrom malabsorbtiv complex, care afectează absorbția grăsimilor, aminoacizilor, monozaharidelor și vitaminei B_{12}, producând totodată și scăderea activității dizaharidazice. Malabsorbția monozaharidelor interesează nu doar hexozele libere, ci și transportul glucozei rezultate sub acțiunea dizaharidazelor din marginea în perie enterocitară asupra oligo- și dizaharidazelor: maltotrioză, maltoză, sucroză, lactoză, trehaloză (35). Studiile de perfuzie intestinală la subiecții aflați sub tratament cu biguanide au demonstrat efectul inhibitor al acestor compuși asupra absorbției monozaharidelor, după administrarea de doze terapeutice (36). Concomitent se produce și o scădere a activității dizaharidazice intestinale (37). Apare de asemenea malabsorbția aminoacizilor, evidențiată atât *in vitro* și *in vivo* (18), cât și prin măsurarea concentrației azotului alfaaminic după administrarea intraduodenală de mixturi de aminoacizi la subiecții aflați sub tratament cu fenformină.

Ca mecanisme patogenetice se incriminează efectul inhibitor exercitat de biguanide asupra sistemului activ de transport dependent de sodiu, alterarea fosforilării oxidative mitocondriale și malabsorbția intestinală a glucozei. Aspectul microscopic al mucoasei intestinale este normal, dar la nivel infrastructural se evidențiază alterații mitocondriale marcate, cu dispariția aspectului granular al matricei (38).

Se evidențiază malabsorbția vitaminei B_{12} (39) și a acizilor biliari, aceasta din urmă fiind considerată responsabilă pentru efectul hipocolesterolemiant al biguanidelor, prin creșterea circulației enterohepatice a acizilor biliari. Mai probabil, biguanidele nu determină prin ele însele tulburarea absorbției vitaminei B_{12} și a acizilor biliari, ci favorizează popularea bacteriană intestinală, care determină un consum competitiv al vitaminei B_{12} și o metabolizare a acizilor biliari în lumenul intestinal (35).

Dintre efectele gastrointestinale indezirabile se menționează inhibiția evacuării gastrice și a motilității intestinului subțire, responsabile pentru simptomele de intoleranță, grețuri, vărsături (40).

Sindroame de atrofie vilozitară

Sunt semnalate după utilizarea de acid mefenamic și ticlopidină, caracterizându-se prin atrofie vilozitară, cu diaree cronică și steatoree.

Enteropatia catartică

Abuzul de laxative poate produce accidente mecanice, accidente diareice acute sau cu aspect cronic și tablouri malabsorbtive variate cu denutriție:

- laxativele care formează bolul fecal predispun la accidente mecanice (ocluzie);
- laxativele emoliente favorizează absorbția uleiurilor minerale și nu se asociază cu acestea;
- laxativele lubrefiante pot produce malabsorbția vitaminelor liposolubile (în special A și D), iar prin absorbția lor pot determina formarea de granuloame de corp străin la nivelul mucoasei intestinale, ganglionilor mezenterici, ficat, splină;
- laxativele osmotice, utilizate în constipațiile acute, pe termen scurt și în doze corespunzătoare sunt lipsite de efecte secundare; în administrare prelungită determină sindroame diareice trenante, cu tulburări hidroelectrolitice;
- laxativele iritante produc aspecte morfoclinice particulare: colita catartică și *melanosis coli* (cap. *Patologia colonului*).

Bibliografie

1. Levin MS. Miscellaneous diseases of the small intestin. In: Yamada T. ed. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Comp, 1999; vol II: 1739-1760.

2. Lewis JH. Gastrointestinal injury due to medicinal agents. Am J Gastroenterol 1982: 92: 646-662.

3. Van Dette JM, Cornish LA. Medical complication of illicit cocaine use. Clin Pharmacol 1989; 8: 401-408.

4. Gelfand MD. Ischemic colitis associated with a depot synthetic progesterone. Am J Dig Dis 1972; 17: 275-279.

5. Caulin CH. Lest trouble digestif d'origine médicamenteuse. Presse Méd 1971; 79: 2117-2122.

6. Hughes CE, Conn J Jr, Sherman O. Intraluminal hematoma of the gastrointestinal tracts. Am J Surg 1977; 133: 276-279.

7. De Buck R. Les effets secondaires des médicaments psychotropes sur le tube digestif. Acta Gastroent Belg 1981; 44: 417-423.

8. Dumitrașcu D. Malabsorbția prin hipermotilitate intestinală după cloramfenicol. Med Int 1973; XXV: 1253-1257.

9. Popovici Gh, Moise L, Negoiță M ș.a. Influența unor antibiotice asupra activității motorii intestinale. Fiziol Normală Patol 1964; 6: 519-527.

10. Rogers AI, Bachorik PS. The effect of neomycin sulfate on pancreatic lypase activity. Proc Soc Exp Biol Med 1968; 127: 1236-1240.

11. Paes IS, Searl P, Rubert MV, Falloon WW. Intestinal lactose deficiency and saccharide malabsorbtion during oral neomycin administration. Gastroenterology 1967; 53: 49-58.

12. Hartwich G. Side effects of a cytostatic treatment on the gastrointestinal tract. Acta Hepato-Gastroenterol 1974; 21: 89-92.

13. Elsborg L. Inhibition of intestinal absorption of folic acid by phenytoin. Acta Haematol 1974; 52: 24-28.

14. Thompson GR, Barrowouan J, Gutierez L et al. Action of neomycin on the intraluminal phase of lipid absorption. J Clin Invest 1971; 50: 319-323.

15. Gross L, Brotman M. Hypoprothrombinemia and hemmorrhage associated with cholestyramine therapy. Ann Intern Med 1970; 72: 95-96.

16. West RJ, Lloyd JK. The effect of cholestyramine on intestinal absorption. Gut 1975; 16: 93-98.

17. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus – depletion syndrome in man. N Engl J Med 1968; 278: 409-415.

18. Longstreth GF, Newcomer A. Drug-induced malabsorption. Mayo Clin Proc 1975;50: 284-293.

19. Hall GJL, Davis AE. Inhibition of iron absorption by magnesium trisilicate. Med J Aust 1969; 2: 95-96.

20. Greenberger NJ, Ruppert RD, Cuppage FE. Inhibition of intestinal iron transport induced by tetracycline. Gastroenterology 1967; 53: 590-599.

21. Thomas FB, Salsburey D, Greenberger NJ. Inhibition of iron absorption by cholestyramine. Am J Dig Dis 1972; 17: 263-269.

22. Steinberg WM, King CE, Toskes PP. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. Dig Dis Sci 1980; 25: 188-192.

23. Palva IP, Heinivaara O, Mattila M. Drug-induced malabsorption of vitamin B_{12}: Interference of PAS and folic acid in the absorption of vitamin B_{12}. Scan J Haematol 1966; 3:149-162.

24. Jounela AJ, Pirttiaho H, Palva IP. Drug-induced malabsorption of vitamin B_{12}. Malabsorption of vitamin B_{12} during treatment with phenformin. Acta Med Scand 1974; 196: 267-269.

25. Palva IP, Salokannel SJ, Timonen T, Palva HLA. Drug-induced malabsorption of vitamin B_{12}: Malabsorption and deficiency of B_{12} during treatment with slow-release potassium chloride. Acta Med Scand 1972; 191: 355-377.

26. Franklin JL, Rosenberg IH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine). Gastroenterology 1973; 64: 517-525.

27. Dobbins WO, Herrero BA, Hansbach CM. Morphologic alterations associated with neomycin-induced malabsorption. Am J Med Sci 1968; 255: 63-77.

28. Baserga A. La patologia arigenerativa del tubo digerante. Minerva Med 1959; 50: 4186-4196.

29. Moore JV. Death of intestinal crypts and their constituent cells after treatment by chemotherapeutic drugs. Br J Cancer 1984; 49: 25-32.

30. Ecknauer R, Rommel K. Zytostatika und Dündarm. Klin Wschr 1978; 56: 579-592.

31. Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis and neutropenic colitis. Surg Clin N Amer 1993; 73: 993-1016.

32. Jacobson ED, Chodson RB, Faloon WW. An experimental malabsorption syndrome induced by neomycin. Am J Med 1960; 28: 524-533.

33. Leveille GA, Powel RC, Sauberlich HE et al. Effect of orally and parenterally administred neomycin on plasma lipid of human subjects. Am, J Clin Nutr 1963; 12: 421-426.

34. Cain GD, Reiner EB, Patterson M. Effects of neomycin on disaccharidose activity of the small bowel. Arch Intern Med 1968; 122: 311-314.

35. Caspary WF. Biguanides and intestinal absorption function. Acta Hepato-Gastroenterol 1977; 24: 473-480.

36. Kruger FA, Altschuld RA, Hollobough SL et al. Studies of the site and mechanism of action of phenformin. II Phenformin inhibition of glucose transport by rat intestine. Diabetes 1970; 19: 50-52.

37. Berchtold P, Dahlqvist A, Gustafson A et al. Effects of biguanide (metformin) on vitamin B_{12} and acid folic absorption and intestinal enzyme activities. Scan J Gastroenterol 1971; 6: 751-754.

38. Arvanitakis C, Lorenzsonn V, Olsen WA. Phenformin – induced alterations of small intestinal function and mitochondrial structure in man. J Lab Clin Med 1973; 82: 195-200.

39. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA et al. Vitamin-B12 status of patients on long – term metformin therapy. Br Med J 1971; 2: 685-687.

40. Czyzyk H. Wirkung und Nebenwirkungen antidiabetischer Biguanidderivate. Med Welt 1975; 26: 1928-1936.

41. Marsh HN. Celiac disease and other mucosal disorders of the small intestin. In : Shearman DJL, Finlayson N, Camillery M, Carter D eds, *Disease of the gastrointestinal tract and liver.* NY: Churchill Linvingstone 1997; Ch 14: 377-421.

SINDROMUL INTESTINULUI SUBȚIRE CONTAMINAT

Mircea Grigorescu

Cadru nosologic

Cuprinde totalitatea condițiilor patologice care, prin leziuni anatomice sau tulburări motorii, provoacă stagnarea conținutului intestinal la diferite niveluri, precum și cauzele care reduc factorii de protecție antibacteriană enterală, determinând o populare bacteriană intestinală importantă, cu consecințe malabsorbtive, dominate de steatoree și malabsorbția vitaminei B_{12}.

Interesul asupra relației dintre populare bacteriană patologică a intestinului subțire și malabsorbție a crescut odată cu recunoașterea faptului că modificarea anatomiei sau motilității intestinului subțire produce manifestări clinice malabsorbtive, iar tulburările metabolice apărute în aceste circumstanțe pot fi atribuite florei bacteriene intestinale.

Referințe indirecte asupra rolului florei bacteriene excesive de la nivelul intestinului subțire datează de la sfârșitul secolului al XIX-lea, când Faber (1897) descrie asocierea stenozelor intestinale multiple cu anemie pernicioasă.

Primele cazuri au fost descrise în legătură cu prezența unor factori anatomici generatori de stază, sub diferite etichete: „sindrom de ansă oarbă" (Barker și Hummel, 1939), „sindrom de ansă stagnantă" (Lewis și colab., 1969), „sindrom de stază intestinală segmentară" (Dumitrașcu și Badea, 1970) (1,2,3).

Identificarea unor manifestări similare la subiecți care nu prezintă stază intestinală, ci reducerea factorilor de protecție antibateriană a intestinului (deficit imun, aclorhidrie), a dus la extinderea sferei sindromului, cunoscut în prezent sub termenul de „sindromul intestinului subțire contaminat" (Gracey, 1979) (4).

Având în vedere multitudinea cauzelor care conduc la un sindrom cu aceeași expresie clinico-biologică, nu se poate face o estimare a frecvenței acestuia. Cazurile se aglomerează în serviciile de chirurgie pentru formele generate prin modificări anatomice și în cele medicale pentru tulburările motorii și deficitele mecanismelor de apărare antibacteriană.

Etiologie

Se pot identifica patru categorii majore de factori care conduc la populare patologică a intestinului subțire (5,6,7,8):

- staza conținutului intestinal la diferite niveluri, ca o consecință a malformațiilor congenitale, a unor boli sau a unor intervenții chirurgicale;
- tulburări ale motilității intestinale în cadrul unor boli distincte sau prin anomalii ale complexului motor;
- reducerea sau suprimarea factorilor de apărare antibacteriană a intestinului;
- supraîncărcarea bacteriană a tractului digestiv, din cauza unor comunicări anormale între segmentele intens populate și cele cu populare bacteriană minoră (tabelul I).

Pancreatita cronică a fost introdusă mai recent pe lista cauzelor care conduc la populare bacteriană intestinală, printr-un cumul de factori: reducerea motilității intestinale, din cauza durerii,

febrei și utilizării de analgezice, prezența modificărilor inflamatoare și, probabil, prin compresiunea exercitată asupra cadrului duodenal în cazul unei pancreatite cronice hipertrofice cefalice. La acestea se adaugă scăderea secreției pancreatice care are o certă activitate antibacteriană, privând astfel intestinul de unul dintre factorii de protecție antimicrobiană (9).

Prezența unei flore bacteriene intestinale anormale în cirozele hepatice se pare că este legată de coexistența insuficienței exocrine pancreatice, prin factorul etiologic comun, alcoolul (10).

Popularea bacteriană intestinală de cauză iatrogenă, prin utilizarea de blocanți de receptori H_2 sau inhibitori de pompă de protoni este favorizată, de asemenea, de un cumul de factori: reducerea sau suprimarea barierei acide gastrice prin terapie, prezența frecventă a tulburărilor de motilitate sau a anomaliilor structurale ale intestinului subțire (10).

Patogeneză

În condiții fiziologice intestinul subțire proximal este steril în fazele interdigestive sau este sediul unei populări bacteriene nesemnificative (densitate 10^3-10^4 germeni/ml), constând din germeni aerobi gram-pozitivi de tip „oro-faringian", flora bacteriană strict anaerobă fiind absentă.

Menținerea eubiozei intestinale (termen care definește situația normală a microbiocenozei intestinale) se realizează prin cooperarea factorilor de mediu cu factori care țin de gazdă (secreția salivară prin conținutul de lizozim, secreția gastrică acidă, capacitatea de autoapărare a intestinului subțire: secreția de mucus, sistemul imunologic secretor, peristaltismul intestinal normal, compoziția în acizi biliari etc.) și prin interacțiuni bacteriene complexe (antagonisme, sinergisme).

Trăsătura comună a sindromului intestinului subțire contaminat este popularea bacteriană a acestuia subțire cu densități peste 10^5 germeni/ml (11,12).

Popularea bacteriană patologică a intestinului subțire este realizată prin alterarea mecanismelor de protecție antibacteriană, în principal prin stază sau prin încărcare bacteriană excesivă a tractului gastrointestinal.

Rolul stazei în favorizarea populării bacteriene a intestinului subțire are o bogată argumentație.

Tabelul I

Cauzele sindromului intestinului subțire contaminat

Stază intestinală
Modificări anatomice:
– Anse oarbe *(blind loops)*
– Diverticuloză
– Stenoze intestinale unice sau multiple (boală Crohn, tuberculoză, limfoame, enterita de iradiere)
– Anomalii de statică (ansă aferentă lungă la gastrectomizați, procese aderențiale)
– Scurtcircuitări cu stază în ariile excluse
– spontane (fistule)
– chirurgicale (șunturi derivative)
– Tumori (carcinoame, carcinoide, limfoame)
– Malformații congenitale (malrotații, bride, diafragme congenitale)
– Ileostomie continentă Kock
Tulburări motorii
– Sindromul de pseudoobstrucție intestinală cronică
– Neuropatia autonomă diabetică
Sclerodermia
Anomalii ale complexului motor
– Vagotomia
– Intestinul subțire al vârstnicului
Reducerea apărării antibacteriene:
– Hipoaclorhidria (inclusiv iatrogenă: intervenții chirurgicale, blocanți de receptori H_2, inhibitori ai pompei de protoni)
– Pancreatita cronică, ciroza hepatică
– Deficite imune congenitale sau câștigate (infecții cu HIV, chimioterapie intensivă, subnutriție)
Încărcare bacteriană excesivă a tractului intestinal:
– Colangite
– Comunicări anormale între tractul gastrointestinal proximal și distal (fistule gastrojejunocolice)
– Rezecția valvulei ileo-cecale

Argumente bacteriologice

Recoltările per operatorii sau prin sondaj protejat au evidențiat constant în segmentul cu stază prezența populării bacteriene, care difuzează de aici în tot intestinul. Examenele bacteriologice, efectuate cu o metodologie adecvată, pun în evidență atât germeni aerobi, cât și anaerobi, cu predominanța anaerobilor.

Argumente metabolice

Eliminarea urinară de metaboliți ai triptofanului, indice al unei activități bacteriene intraluminale excesive, este crescută în sindromul de stază intestinală, ca și în alte enteropatii cu populare bacteriană (12,15,16).

Argumente terapeutice

Administrarea per os de antibiotice cu spectru larg ameliorează manifestările malabsorbtive, în paralel cu scăderea densității bacteriene (12,17). Tratamentul radical, constând în suprimarea segmentului cu stază, conduce la vindecare.

Argumente experimentale

S-au dezvoltat numeroase modele experimentale care produc staza intestinală și care se caracterizează prin steatoree, cu sau fără anemie megaloblastică.

Popularea bacteriană patologică este factorul major patogenetic în sindromul intestinului subțire contaminat. Ea se realizează în principal cu floră de tip anaerob: *Bacteroides, Veillonela, Clostridium, Bifidobacteria, Lactobacillus,* dar și aerob-anaerob facultativă: *enterococi, Staph. aureus, coliformi,* în densități de peste 10^5 germeni/ml (adesea 10^8-10^{10} germeni/ml) (12,18,19).

Posibilitatea recoltărilor multiple, etajate ale eșantioanelor de suc intestinal supuse examenului bacteriologic, îmbunătățirea tehnicilor de cultură bacteriană, adoptarea de tehnici noi chimice și radioizotopice pentru studiul metabolismului bacterian și al interferării acestuia cu procesul de utilizare digestivă a gazdei au permis o mai bună cunoaștere a rolului microflorei intestinale în sistemul complex de interacțiune macro-microorganism.

Modalitățile de acțiune patogenetică ale microflorei intestinale sunt extrem de variate și afectează atât procesul de utilizare digestivă, morfologia mucoasei intestinale, cât și economia generală a organismului prin consum de factori biotrofici sau producerea de „toxine" bacteriene.

Modificările morfologice ale mucoasei jejuno-ileale

Mult timp negate sau nerecunoscute, modificările morfologice ale mucoasei intestinale joacă un rol important în realizarea tabloului clinic al sindromului intestinului subțire contaminat. Ele sunt identificate atât în microscopia optică, cât și la nivel infrastructural sau prin cercetări biochimice sau histochimice.

Examenul histologic al mucoasei intestinale evidențiază modificări adesea parcelare, care constau în atrofie vilozitară parțială și creșterea infiltratului limfoplasmocitar, uneori și cu polimorfonucleare în lamina propria. La microscopia electronică se constată modificări ale microvilozităților, alterații la nivelul rețelei terminale, modificări de umflare mitocondrială și ale reticulului endoplasmatic.

Examinările histochimice și dozările biochimice indică reducerea activității enzimatice la nivelul platoului striat enterocitar, dar și modificări enzimatice la nivel mitocondrial și ale reticulului endoplasmatic (21,22).

Modificările morfologice se produc sub acțiunea unor produși rezultați din transformarea bacteriană a unor substanțe intraluminale (acizi grași volatili, produși de catabolism ai aminoacizilor, peptidelor sau medicamentelor, produși de catabolism ai acizilor biliari), produși rezultați din activitatea bacteriană propriu-zisă sau prin invazia bacteriană a laminei propria.

Rolul agresiv asupra epiteliului intestinal al acizilor biliari liberi produși prin hidroliza sărurilor biliare de către bacteriile intestinale a fost evidențiat pe modele intestinale.

În realizarea leziunilor ultrastructurale, microvilozitare un rol important este jucat de proteazele și elastazele bacteriene. Glicozidazele degradează mucusul intestinal (23,24).

Tulburările de utilizare lipidică

Steatoreea este o trăsătură constantă a intestinului subțire contaminat. Ea are mecanism patogenetic multifactorial:

- deficitul de formare micelară, prin scăderea concentrației acizilor biliari sub concentrația micelară critică, din cauza deconjugării bacteriene a sărurilor biliare (acizii biliari liberi nu participă eficient la formarea micelară, sunt precipitați din soluție sau absorbiți prin difuziune neionică pasivă);
- efectul toxic al acizilor biliari, prin inhibiția reesterificării lipidice (11);
- malabsorbția lipidică, prin modificările morfologice ale mucoasei intestinale (21).

Principalul factor patogenetic este reprezentat de metabolizarea complexă intraluminală a sărurilor biliare. Numeroase specii bacteriene aerobe *(Staph. aureus, Strept. faecalis, Acinetobacter anitratum, Acinetobacter lwoffii)* și anaerobe *(Bacteroides, Veillonella, Clostridium, Bifidobacterium)* au capacitatea de a deconjuga sărurile

biliare, eliberând acizi biliari liberi și glicina sau taurina, sub acțiunea taurocolat-amidazei sau colil-glicin-hidrolazei bacteriene (18,25,26,27).

Popularea bacteriană a intestinului subțire cu specii active asupra sărurilor biliare realizează o tulburare a metabolismului acestor compuși, care poate merge de la modificări minore ale concentrației și compoziției lor, până la întreruperea virtuală a circuitului enterohepatic.

Determinări cantitative evidențiază o relație directă între densitatea bacteriană cu specii active asupra sărurilor biliare și nivelul intraluminal al acizilor biliari liberi rezultați din procesul de deconjugare. În sindromul intestinului subțire contaminat, la nivelul jejunului proximal, concentrația acizilori biliari liberi poate atinge 12-13 micromoli/ml și reprezintă 70-97,5% din totalul acizilor biliari (28,29).

Alături de modificarea concentrației acizilor biliari, în prezența populării bacteriene intestinale se înregistrează și modificări ale raportului dintre diferiții componenți.

Raportul dintre conjugații acizilor biliari conjugați cu glicină și taurină crește, prin scăderea celor taurinici. Acizii biliari liberi, rezultați din deconjugarea sărurilor biliare, aflați în lumenul intestinal sub formă anionică sunt absorbiți prin difuziune neionică pasivă și parcurg circuitul enterohepatic. Hepatocitul captează și reconjugă acizii biliari, pe care îi secretă în bilă, menținând circuitul enterohepatic. Circulația enterohepatică a unor cantități crescute de acizi biliari liberi mărește sarcina hepatică de conjugare, producând astfel o depleție a taurinei solicitate pentru conjugare. Deoarece rezervele de taurină, spre deosebire de acidul glicocolic, sunt limitate, se produce scăderea conjugaților taurinici (30,31). La acestea, se adaugă particularitățile fizico-chimice ale conjugaților cu glicină și taurină. La pH-ul intestinal de 5-7, datorită constantei de disociere scăzute (1,5-2) conjugații cu taurină se află în lumenul intestinal aproape în totalitate sub formă ionizată, neputând face obiectul difuziunii anionice pasive ca și conjugații cu glicină (constantă de disociere 4,5) și sunt aproape total dependenți de mecanismul de transport activ ileal (30).

Mai trebuie adăugat faptul că există o diferență marcată între concentrația micelară critică necesară unei formări micelare adecvate, stabilită *in vitro* (2 μmol/ml) și concentrația micelară fiziologică (4 μmoli/ml), datorită intervenției unor parametri variabili: pH, concentrație ionică, încărcare lipidică alimentară.

Corectarea steatoreei prin administrare orală de acizi biliari conjugați (32) – din păcate cu prețul exacerbării diareei, prin efectul acizilor biliari asupra mucoasei colonului – susține ipoteza patogenetică enunțată.

Malabsorbția grăsimilor este însoțită și de malabsorbția vitaminelor liposolubile: A, D, E. Malabsorbția vitaminei K este compensată de sinteza bacteriană intraluminală a vitaminei.

Malabsorbția hidraților de carbon

Rezultă din consumul bacterian pentru necesitățile metabolice proprii și disfuncția mucoasei intestinale (scăderea activității dizaharidazice la nivelul platoului striat, prin acțiunea proteazelor și glicozidazelor bacteriene, care eliberează sau distrug hidrolazele conținute în marginea în perie enterocitară, la care se asociază o tulburare a absorbției monozaharidelor, produsă de acizii biliari liberi) (3,33,34).

Tulburările de utilizare proteică

În sindromul intestinului subțire contaminat se realizează o importantă componentă de malnutriție proteică prin catabolizarea proteinelor alimentare de către flora bacteriană intestinală, creșterea pierderilor de proteine, printr-o componentă de enteropatie exudativă cu pierdere de proteine, reversibilă la tratamentul cu antibiotice (35) și scăderea transportului enterocitar al oligopeptidelor și aminoacizilor, din cauza leziunilor enterocitare (2,3).

Tulburările utilizării proteinelor sunt amplificate de scăderea activității enterokinazei, prin leziunile mucoasei, care poate reduce activarea proteazelor pancreatice (36).

Poate interveni și o disfuncție a pancreasului exocrin în cadrul pancreatitei „trofopatice" din cadrul sindromului malabsorbtiv sever.

S-a evidențiat, de asemenea, competiția dintre flora bacteriană enterală și utilizarea digestivă a aminoacizilor. S-a calculat că masa bacteriană prezentă în intestinul subțire în sindromul intestinului subțire contaminat necesită aproximativ 5,25 g de principii nutritive/oră, ceea ce explică deficitele nutriționale majore care se pot întâlni în această patologie (37).

Activitatea de decarboxilare bacteriană interesează triptofanul, histidina, arginina, lizina, ornitina, tirozina, fenilalanina, cu formare de amine corespunzătoare, unele cu acțiune toxică (38).

Capacitatea bacteriană de a degrada proteinele și ureea, cu producere de amoniac, devine un element patogenetic important în condițiile existenței unei ciroze hepatice, fiind un factor precipitant al encefalopatiei hepatice.

Malabsorbția vitaminei B_{12}

Este una dintre trăsăturile comune ale sindromului intestinului subțire contaminat, tradusă prin anemie macrocitară, cu măduvă megaloblastică, nivel scăzut al vitaminei B_{12} și slaba absorbție intestinală a acesteia. Ea se corectează la doze fiziologice de vitamină B_{12}, administrată parenteral, prin antibioterapie orală cu spectru larg sau prin corectarea chirurgicală a stazei.

Patogeneza anemiei se explică prin competiția bacteriană pentru vitamina B_{12} din alimente, făcând-o indisponibilă pentru absorbție. Speciile cele mai active sunt: *P. mirabilis* și *Klebsiella*, dar în timp ce speciile aerobe au o afinitate crescută pentru vitamina B_{12} nelegată (apropiată de cea a factorului intrinsec), speciile anaerobe și în special *Bacteroides* utilizează în egală măsură vitamina B_{12} liberă, cât și cea legată de factorul intrinsec (39,40). De altfel, pe modele experimentale, malabsorbția vitaminei B_{12} este corectată numai prin tratament antibiotic oral eficient asupra anaerobilor intestinali (2).

Tulburarea metabolismului apei și electroliților

Prin tulburarea digestiei și absorbției principiilor nutritive, sub acțiunea metabolică bacteriană, iau naștere substanțe osmotic active (mono- și dizaharide, acizi grași cu lanț scurt, alcooli) și substanțe secretagoge intestinale (acizi grași cu lanț lung hidroxilați: acid hidroxistearic, acizi biliari liberi dihidroxilați, enterotoxine bacteriene), care sunt responsabile pentru apariția unui sindrom diareic cu mecanism patogenetic predominant secretor (fig. 1).

Substanțele produse sub acțiunea bacteriană asupra substratelor endogene: acizii biliari liberi dihidroxilați și acizii grași hidroxilați cu lanț lung, asemănători cu acidul ricinoleic (41,42) au o puternică acțiune secretagogă, inducând secreția activă de apă și electroliți la nivelul intestinului subțire și al colonului. În același timp, produșii menționați, alcoolii, enterotoxinele bacteriene sau citotoxinele stimulează funcția motorie intestinală, contribuind la producerea sindromului diareic (43) (fig.1).

Manifestări extraintestinale

În modele experimentale de sindrom al intestinului subțire contaminat s-a constatat existența leziunilor inflamatorii hepato-biliare. Se presupune că modificările sunt produse de absorbția unor polimeri ai peretelui bacterian cu proprietăți flogistice (peptidoglicani), în special în cazurile în care popularea bacteriană a intestinului subțire se produce cu specii *Bacteroides* (44).

De asemenea, pacienții cirotici cu populare bacteriană intestinală patologică sunt predispuși să dezvolte mai frecvent peritonită bacteriană spontană (3).

Tablou clinic

Clasic, se pot descrie două tipuri de manifestări: legate de bola de bază și în legătură cu sindromul malabsorbtiv produs de popularea bacteriană.

Vârsta la care debutează variază în funcție de substrat: la tinerii cu deficite imune congenitale sau malformații; adulți sau vârstnici în diverticuloză, tumori, modificări anatomice consecutive intervențiilor chirurgicale, hipo- sau aclorhidrii.

Tabloul clinic cuprinde un spectru foarte larg de manifestări, de la diaree la prezența unui sindrom panmalabsorbtiv complex, expresia clinică fiind dependentă de natura substratului și topografia anomaliilor anatomice.

Simptomul major este diareea, de la diaree minoră la apoasă sau scaune abundente, de tip steatoreic.

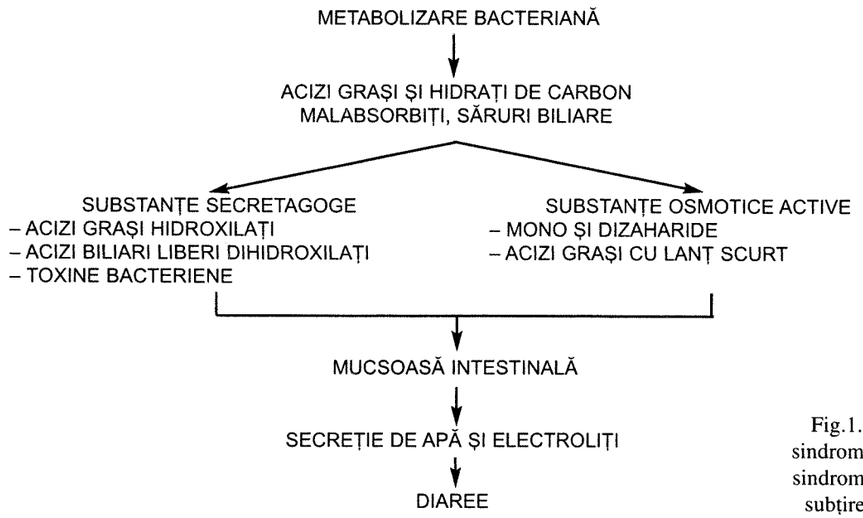


Fig.1. Patogeneza sindromului diareic în sindromul intestinului subțire contaminat.

În prezența stenozelor intestinale sau a anselor oarbe apar disconfortul abdominal, balonarea, durerile abdominale localizate în aria topografică abdominală corespunzătoare proiecției zonei stenozate, precedând în timp, cu luni sau ani, apariția diareei și steatoreei.

În unele cazuri: boală Crohn, tuberculoză intestinală, tumori, limfoame, sclerodermie, pseudoobstrucție intestinală cronică, simptomatologia bolii de bază domină tabloul clinic, încât manifestările ce aparțin sindromului intestinului subțire contaminant se impun tardiv și se evidențiază numai dacă sunt căutate prin investigații specializate.

Tabloul clinic clasic însumează steatoreea și anemia macrocitară megaloblastică, cu prezența facultativă a altor simptome ale sindromului malabsorbtiv.

La examenul obiectiv abdominal se observă puține aspecte. Se pot evidenția cicatrice operatorii abdominale, se palpează ansa suprastenotică dilatată sau se percep zgomote intestinale. Examenul abdominal și al regiunii perianale poate evidenția fistule cutanate, sugestive pentru boala Crohn.

La examenul obiectiv general se constată pierderea ponderală, uneori edeme periferice sau ascită. Pot fi prezente semne de carență plurivitaminică, în principal de vitamine liposolubile (A, D, E), dar și hidrosolubile: B_1, nicotinamidă. Uneori se constată prezența unei tetanii hipocalcemice. La copii se instalează tulburări în dezvoltarea staturo-ponderală și întârzierea pubertății.

Fără o intervenție terapeutică corespunzătoare evoluția se face spre un sindrom panmalabsorbtiv complex.

Explorări diagnostice

Strategia diagnosticului cuprinde o explorare în două trepte: teste screening și teste de confirmare.

Teste screening

Steatoreea este un semn cardinal de diagnostic. În general este moderată :

Anemia macrocitară este sugestivă, cu indici eritrocitari modificați corespunzător, curba Price-Jones deviată la dreapta și prezența de polimorfonucleare plurisegmentate și megacariocite gigante în frotiul periferic și măduvă megaloblastică. Adesea este prezentă o anemie dimorfă, cu două populații eritrocitare: macrocitoză și microcitoză, reflectând asocierea carenței de fier, produsă foarte probabil prin pierderi oculte de sânge, datorate ulcerațiilor mucoasei, care pot exista în ariile de stază. Testul Schilling în două trepte este patologic, dar este corectat după administrarea orală de antibiotice cu spectru larg. Nivelul seric al acidului folic este normal sau crescut (prin sinteza bacteriană de acid folic), care este disponibil pentru absorbție (45).

Indicanuria cantitativă, creditată inițial cu mare valoare diagnostică (15), are doar o valoare orientativă, deoarece nu discriminează asupra sediului producerii indicanului: intestinul subțire sau colonul și, în consecință, între populatea bacteriană și malabsorbție (46). Asocierea a doi markeri urinari, metaboliți bacterieni: indicanul și fenolul ar crește valoarea diagnostică.

Explorarea funcției secretorii gastrice poate evidenția *aclorhidria,* iar *explorările imunologice* atestă uneori scăderea capacității de apărare imună a intestinului.

Examenul baritat descendent al tubului digestiv identifică leziunile anatomice circumscrise, care favorizează populatea bacteriană (chirurgie gastrică, diverticuli, stenoze, malformații).

Teste de confirmare

Teste invazive

• Evidențierea populării bacteriene intestinale prin *culturi bacteriene,* după endorecoltarea sucului jejunal reprezintă în continuare „standardul de aur" pentru diagnosticul sindromului intestinului subțire contaminat. Culturile trebuie să fie efectuate în aero- și anaerobioză, respectând condițiile de recoltare, transport și însămânțare și efectuându-se diluții seriate pentru a se stabili densitatea bacteriană. Uneori sunt necesare recoltări etajate pentru a reflecta mai bine statusul bacteriologic intestinal.

Populatea bacteriană este considerată sugestivă dacă densitatea bacteriană depășește 10^3 germeni/ml în prezența anaerobilor și confirmativă când densitatea depășește 10^5 germeni/ml (47).

Situațiile caracterizate prin populare bacteriană semnificativă, fără repercusiuni asupra procesului de digestie și absorbție sunt desemnate cu termenul de „colonizare simplă" (10).

• Evidențierea *activității metabolice bacteriene* recurge la analiza conținutului intestinal pentru prezența acizilor biliari liberi, prin cromatografie în strat subțire (48) sau a acizilor grași volatili (acetic, propionic, butiric) prin gaz cromatografic (49).

Teste neinvazive

Sunt reprezentate de testele expiratorii cu acizi biliari conjugați, testele expiratorii ale CO_2 sau H_2 (capitolul *Explorări bacteriologice).*

Biopsia intestinală efectuată în timpul recoltării conținutului intestinal este utilă pentru excluderea altor sindroame malabsorbtive cu modificări morfologice ale mucoasei enterale, caracteristice sau sugestive. În sindromul intestinului subțire contaminat se poate evidenția atrofie vilozitară parțială, infiltrat limfo-plasmocitar în lamina propria și modificări infrastructurale ale platoului striat.

Trialul terapeutic cu antibiotice cu spectru larg, urmat de normalizarea steatoreei și corectarea malabsorbției vitaminei B_{12} poate fi utilizat în cazul lipsei de acces la teste diagnostice speciale.

Diagnostic pozitiv

Se face pe baza istoricului sugestiv pentru o condiție intestinală generatoare de stază sau populare bacteriană și prin explorările screening. Precizarea substratului anatomic sau funcțional este obligatorie.

Diagnostic diferențial

Se face cu alte cauze care determină steatoreea, în principal insuficiența exocrină pancreatică sau cu bolile intestinale cu malabsorbție (necesită explorare morfologică). O mențiune aparte trebuie făcută pentru pancreatita cronică, în care insuficiența exocrină pancreatică se poate însuma cu popularea bacteriană patologică, prin scăderea capacității de apărare antibacteriană a intestinului subțire.

Evoluție. Complicații

Nerecunoscut, sindromul intestinului subțire contaminat evoluează spre constituirea unui sindrom malabsorbtiv complex, dominat de pierdere ponderală, steatoree și anorexie. La copii apar tulburări de creștere și întârzierea pubertății.

Prognostic

Prognosticul depinde esențial de factorul inițiator. În prezența unor factori cauzali curabili prin intervenție chirurgicală, care suprimă segmentul generator de stază, prognosticul este bun. Prognosticul este mai rezervat în situațiile în care cauzele nu pot fi influențate radical și depinde de precocitatea instituirii tratamentului, ca și de monitorizarea evoluției și eficienței tratamentului antibacterian.

Tratament

Tratamentul cuprinde două măsuri fundamentale: corecția chirurgicală și tratamentul antibacterian, la care se adaugă tratamentul prochinetic și suportul nutrițional.

Corecția chirurgicală

Constă în suprimarea segmentului cu stază și refacerea continuității tractului digestiv prin anastomază termino-terminală.

Tratamentul antibacterian

Se indică în sindromul intestinului subțire contaminat apărut în cadrul unor boli sistemice: sclerodermie, diverticuloză jejuno-ileală extinsă, sindrom de pseudoobstrucție intestinală cronică idiopatică, precum și în alte cazuri în care nu există indicație chirurgicală. Scopul tratamentului este reducerea densității bacteriene și, ideal, restabilirea eubiozei intestinale.

Selecția antibioticului se face pe criterii empirice, utilizându-se produsele active atât asupra florei aerobe, cât și a celei anaerobe, în administrare orală.

Produsele cele mai utilizate sunt: augmentin 875 mg de 2 ori/zi, asocierea de cefalosporine (Keflex) 250 mg la 6 ore și metronidazol de 3 ori/zi; tetraciclină 250 mg de 4 ori/zi sau, în cazurile refractare, cloramfenicol. Sunt proscrise antibioticele care sunt active numai asupra florei anaerobe: metronidazol sau clindamicină, ca și cele cu activitate predominantă asupra florei aerobe (2,10).

Durata tratamentului nu depășește în general 7-10 zile. Criteriile de eficiență sunt reprezentate de dispariția diareei, ameliorarea sau dispariția steatoreei, corecția malabsorbției vitaminei B_{12} (6,10,50).

Persistența condițiilor generatoare de stază sau a factorilor ireductibili ai populării bacteriene (deficitul apărării imune) fac posibile recurențe multiple prin recolonizarea bacteriană (6) și ridică reale probleme de conduită terapeutică, având în vedere efectele secundare ale antibioterapiei, inclusiv accidentele disbiotice și generarea rezistenței bacteriene. În aceste condiții este nevoie să se recurgă la tratament antibiotic oral recurențial cu ritmul de 7 zile/lună, utilizând prin rotație unul dintre antibioticele menționate sau la tratament prelungit, constând în succesiunea a două cure de câte două săptămâni cu metronidazol și gentamicină (3).

Momentul reinstituirii tratamentului poate fi suprins prin determinarea periodică a steatoreei sau a testelor expiratorii.

Tratamentul prochinetic

Având în vedere posibilitatea reacțiilor adverse cardiovasculare la cisaprid (tulburări de ritm), există tendința de a se renunța la utilizarea sa (3). În sindromul pseudoobstrucției intestinale cronice se obțin rezultate favorabile prin utilizarea prostigminei sau a indometacinului (50).

Cercetări recente semnalează stimularea activității motorii în sclerodermie prin administrarea

de octreotid în doze mici de 25–50 µg la culcare pentru a nu interfera cu răspunsul motor indus de alimentație (51). Combinația de octreotid în doze mici, care stimulează motilitatea intestinului subțire (dozele mari produc hipomotilitate și stază) și clearance-ul bacterian, și eritromicină oral în doze de 100-400 mg de 3 ori/zi care accelerează golirea gastrică ar reprezenta o combinație utilă (2).

Suportul nutrițional

Se adoptă măsurile terapeutice corespunzătoare pentru restabilirea homeostaziei constantelor biologice modificate în cadrul sindromului malabsorbtiv. Se corectează hipoproteinemia și hipogamaglobulinemia (administrare de plasmă, soluții de aminoacizi, anabolizante proteice, preparate de gamaglobulină), se corectează deficitele vitaminice, în principal de B_{12} (100γ/lună), de calciu, fier, magneziu etc.

Poate fi necesară nutriția parenterală totală temporară, care precedă intervenția chirurgicală sau permite câștigarea timpului necesar pentru corectarea disbiozei.

Controlul diareei și steatoreei se obține prin reducerea aportului lipidic alimentar, substituția cu trigliceride cu lanț mediu, instituirea regimului fără lactoză sau medicație simptomatică.

Profilaxie

Profilaxia primară

Se realizează prin prevenirea condițiilor care pot induce apariția sindromului intestinului subțire contaminat, în principal prin realizarea unor acte chirurgicale care necesită crearea de anse oarbe și prin tratarea corespunzătoare a bolilor care se pot complica în cursul evoluției cu fistule spontane.

Profilaxia secundară

Vizează profilaxia progresiunii și agravării sindromului de stază intestinală constituit și se realizează fie radical, prin măsuri chirurgicale de suprimare a segmentului stagnant sau a comunicărilor anormale, fie paleativ, prin antibioterapie orală periodică.

Profilaxia terțiară

Se adresează corectării efectelor locale sau sistemice ale malabsorbției generate de sindromul intestinului subțire contaminat.

Bibliografie

1. Dumitrașcu D, Badea Gh. Sindromul stazei intestinale segmentare. Med. Int. 1970; XXII: 325-334.

2. Toskes PP. Bacterial overgrowth syndromes. In WS Haubrich, F Schaffner, JE Berk eds, *Bockus Gastroenterology* 5th ed, W B Saunders Comp, Philadelphia, 1995, vol.II, ch 67, 1174-1182.

3. LI E. Bacterial overgrowth. In: Yamada T et al eds. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott – Williams Wilkins Comp, vol II, ch 76: 1697-1703.

4. Gracey M. The contaminated small bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Am J Clin Nutr, 1979; 32: 234-243.

5. King CE, Toskes PP. Small intestinal bacterial overgrowth. Gastroenterology 1979; 76: 1035-1055.

6. Isaacs PE, Kim YS. The contaminated small bowel syndrome. Am J Med 1979; 67: 1049-1057.

7. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. Gastroenterology, 1984; 86: 174-193.

8. Toskes PP. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract. Adv Intern Med 1993; 38: 387-398.

9. Yashida K, Watanabe S, Takeuchi T. Antibacterial activity of human pancreatic juice. Pancreas 1994; 9: 808-813.

10. Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In M Feldman, BE Scharschmidt, MH Sleisenger (eds) *Gastrointestinal and liver disease,* WB Saunders Comp, 1999, CD.

11. Donaldson RM Jr. Studies on the pathogenesis of steatorheea in the blind loop syndrome. J Clin Invest 1965; 44: 1815-1825.

12. Donaldson RM Jr. Role of indigenous enteric bacteria in intestinal function and disease. In CF Code, W Heidel (eds) *Handbook of Physiology,* sect VI, vol. V, Alimentary Canal. Am J Physiol Soc, Washington DC, 1968-2807.

13. Booth CC, Tabaqchali S. Les effets des bactéries sur l'absorption de l'intestin grêle. Rev Méd Chir Mal Foie1968; 1: 37-46.

14. Polter DE, Boyle JD, Miller LG, Finegold SM. Anaerobic bacteria as cause of the blind loop syndrome. Gastroenterology 1968; 54: 1148-1954.

15. Hamilton JD, Dyer NH, Dawson AM et al. Assesment and significance of bacterial overgrowth int the small bowel. Quart J Med 1970; XXXIX: 265-285.

16. Dumitrașcu D, Grigorescu M, Suciu A et al. L'indicanurie quantitative chez les diarrhèiques. Ann Gastroenterol Hëpatol 1979; 15: 89-93.

17. Goldsmith GA. Intestinal flora, nutrition and metabolism. Am J Dig Dis 1965; 10: 829-835.

18. Shimada K, Briknell KS, Finegold SM. Deconjugation of bile acids by intestinal bacteria: review of literature and additional studies. J Infect Dis 1969; 119: 273-281.

19. Mallory A, Savage D, Kern N, Smith J. Pattern of bile acids and microflora in the human small intestine. II. Microflora. Gastroenterology 1973; 64: 34-42.

20. Rudell WSJ, Losowsky MS. Severe diarrhea due to small intestinal colonisation during cimetidine treatment. Br Med J 1980; 3: 273.

21. Ament ME, Shimoda SS, Saunders DR et al. Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. Gastroenterology 1972; 63: 728-747.

22. Toskes PP, Gianella RA, Jervis HR et al. Small intestinal mucosal injury in the experimental blind loop syndrome: light and electron-microscopic and histochemical studies. Gastroenterology 1981; 80: 504-509.

23. Gianella RA, Rout WR, Toskes PP. Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. Gastroenterology 1974; 67: 965-974.

24. Jonaș A, Krishnan C, Forsner GL. Pathogenesis of mucosal injury in the blind loop syndrome: release of disaccharidases from brush border membranes by extract of bacteria obtained from intestinal blind loop in rats. Gastroenterology 1978; 75: 791-795.

25. Drasar BS, Hill MJ. Degradation of bile acids by human intestinal bacteria. In L Schiff, JB Carey, JM Dietschy (eds) *Bile salt metabolism,* Ch C Thomas Publ, Springfield 1969, 71-75.

26. Hill MJ, Drasar BS. Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. Gut 1968; 9: 22-27.

27. Grigorescu M, Șerban D, Dumitrașcu D. Metabolism of bile acids by strains of Acinetobacter anitratum and Acinetobacter lwoffii. Am J Gastroenterol 1978; 68: 450-452.

28. Tabaqchali S, Hatzioannou J, Gorbach S. Relationship of bile salt deconjugation to steatorrhea in the stagnant loop syndrome. In L Schiff, JB Carey, JM Dietschy (eds), *Bile salt metabolism,* Ch C Thomas Publ, Springfield, 1969, 76-87.

29. Kim JS, Spritz N, Blum M et al. The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. J Clin Invest 1966; 45: 956-962.

30. Abaurre R, Gordon SG, Mann JG, Kern F. Fasting bile salt pool size and composition after ileal resection. Gastroenterology 1969; 57: 679-689.

31. Dowling RH. The enterohepatic circulation. Gastroenterology 1972; 62: 122-140.

32. Tabaqchali S, Hatizioanou J, Booth CC. Bile salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant loop syndrome. Lancet 1968; 2: 12-16.

33. Toskes PP, King CE, Spirey JC et al. Xylose catabolism in the experimental rat blind loop syndrome. Studies including the use of a newly developed ^{14}C- xylose breath test. Gastroenterology 1978; 74:691-197.

34. Goldstein F, Karacadag S, Wirts CW et al. Intraluminal small – intestinal utilisation of D-xylose by bacteria. Gastroenterology 1970; 59: 380-386.

35. King CE, Toskes PP. Protein losing enteropathy in the human and experimental rat blind loop syndrom. Gastroenterology 1981; 80: 504-509.

36. Rutgeerts L, Mainguet P, Tytgat G et al. Enterokinase in contaminated small bowel syndrome. Digestion 1974; 10: 249-254.

37. Goldstein F. Mechanisms of malabsorption and malnutrition in the blind loop syndrome. Gastroenterology 1971; 61: 780-784.

38. Miller B, Mitchinson R, Tabaqchali S et al. The effects of exccesive bacterial proliferation on protein metabolism in rats with selffilling jejunal sacs. Eur J Clin Invest 1971; 2: 23-31.

39. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Vitamin B_{12} uptake by intestinal microorganisms: mechanisms and relevance to syndrome of bacterial overgrowth. J. Clin Invest 1971; 50: 1100-1107.

40. Welkos SL, Toskes PP, Bair H. Importance of anaerobic bacteria in the cobalamin malabsorption of the experimental rat blind loop syndrome. Gastroenterology 1981; 80: 313-320.

41. Hoffman AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. Gastroenterology 1972; 62: 918-934.

42. Ammon HV, Thomas PJ, Phillips SF. Effect of oleic and ricinoleic acids on net jejunal water and electrolyte movement. J Clin Invest 1974; 53: 374-379.

43. Mathias JR, Clench MH. Pathophysiology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestin. Am J Med Sci 1985; 289: 243-248.

44. Lichtman SN, Keku J, Schwab JH et al. Evidence for peptidoglican absorption in rats with experimental small bowel bacterial owergrowth. Infect Immun 1991; 59: 555-559.

45. Hoffbrand AV, Tabaqchali S, Booth CC et al. Small intestinal bacterial flora and folate status in gastrointestinal disease. Gut 1971; 12: 27-33.

46. Greenberger NJ, Saegh S, Ruppert DK. Urine indican excretion in malabsorptive disorders. Gastroenterology 1968; 55: 204-211.

47. Donaldson RM Jr. Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. N Engl J Med. 1964; 270: 938-945; 994-1001; 1050-1056.

48. Egger G, Kessler JI. Clinical experience with a single test for the detection of bacterial deconjugation of bile salts and the site and extend of bacterial overgrowth in the small intestin. Gastroenterology 1973; 64: 545-551.

49. Chernov AJ, Doe WF, Gompertz D. Intrajejunal volatile fatty acids in the stagnant syndrome. Gut 1972; 13: 103-106.

50. Banwell JG, Kistler LA, Giannella RA et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Gastroenterology 1981; 80: 834-845.

51. Soreth HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. N Engl J Med 1991; 325: 1461-1467.

SINDROMUL INTESTINULUI SUBȚIRE SCURT

Mircea Grigorescu, Adriana Petrică

Cadru nosologic

Sindromul intestinului scurt cuprinde totalitatea cauzelor care produc scăderea suprafeței de absorbție enterală, prin rezecții sau bypass. Se propune termenul de „intestin subțire depășit" pentru entitatea funcțională observată la pacienții cu intestin scurt aflați sub alimentație enterală, la care apare o diaree de peste 2 kg/24 de ore.

Experiența acumulată în acest domeniu a dus la o mai bună cunoaștere a mecanismelor absorbției intestinale, a fiziopatologiei malabsorbției, la conturarea unor noi entități morbide legate direct de rezecția unor segmente intestinale (diareea colanogenă, steatogenă), ca și la perfecționarea unor metode terapeutice (nutriția parenterală totală prelungită) (1,2).

Incidența pacienților cu sindrom de intestin scurt ce necesită nutriție parenterală totală este de 2/1.000.000 de locuitori pe an în Marea Britanie. În SUA numărul pacienților cu nutriție parenterală totală pentru intestin scurt este cuprins între 10.000 și 20.000.

Incidența este în continuă creștere datorită modernizării tehnicilor chirurgicale și a perfecționării metodelor de îngrijire postoperatorie și a posibilităților de nutriție parenterală totală (3,4).

Etiologie

Sindromul intestinului scurt este cel mai des consecința unor soluții de necesitate și rareori produs în mod deliberat (tabelul I).

Tabelul I

Cauzele sindromului intestinului scurt la adult

Cauze vasculare:
– tromboza sau embolia arterei mezenterice superioare
– tromboza venei mezenterice
– hernie strangulată cu necroză intestinală
– volvulus al intestinului subțire
Enteropatii inflamatorii stenozante sau de iradiere:
– boala Crohn extinsă sau recidivată
– tuberculoza intestinală stenozantă
– enteropatie de iradiere cu evoluție stenozantă
Cauze chirurgicale:
– traumatisme abdominale cu rezecții intestinale
– tehnici chirurgicale de realizare a malabsorbției (bypass jejuno-ileal sau jejuno-colic)
– erori chirugicale (anastomoza gastroileală în chirurgia gastrică)
Tumori intestinale primare sau tumori abdominale cu interesarea intestinului

La adult, sindromul intestinului scurt este cauzat de cele mai multe ori de rezecțiile intestinale după injurii vasculare ale intestinului subțire și de boala Crohn cu multiple rezecții.

Factorii de risc pentru afecțiunile vasculare intestinale sunt reprezentați de: vârstă, insuficiența cardiacă congestivă, ateroscleroză, valvulopatii, utilizarea cronică a diureticelor, stările de hipercoagulabilitate, utilizarea contraceptivelor orale (5,6).

În patologia pediatrică, cauzele sindromului de intestin scurt pot fi divizate în cauze prenatale și postnatale (tabelul II) (7).

Fiziopatologie-patogeneză

Factori de care depinde realizarea sindromului malabsorbtiv

Termenul de *intestin scurt* relevă esența mecanismului patogenetic, care constă în reducerea drastică a suprafeței absorbtive intestinale.

Consecința pierderii de suprafață absorbtivă este instalarea unui sindrom malabsorbtiv, a cărui expresie clinică este condiționată de mai mulți factori (tabelul III) (1,8).

Lungimea segmentului rezecat

Se apreciază că o rezecție intestinală de 25-33% este bine tolerată, o rezecție de 50% produce manifestări malabsorbtive severe, iar de peste 70% este invalidantă și grevată de o înaltă letalitate. Deși este evidentă legătura dintre lungimea intestinului rezecat și gravitatea sindromului de malabsorbție, în apariția sindromului intestinului scurt are mai mare importanță lungimea intestinului rezidual și capacitatea sa adaptativă decât lungimea celui rezecat *per se* (1,9).

Topografia segmentului rezecat

Având în vedere valoarea inegală a diferitelor segmente intestinale pentru procesul absorbtiv, topografia segmentului rezecat determină în mare parte tipul manifestărilor malabsorbtive și apariția unor sindroame clinice particulare. Proteinele, carbohidrații, lipidele, vitaminele liposolubile, majoritatea vitaminelor hidrosolubile, calciul, magneziul, fosforul, fierul se absorb predominant în duoden și jejunul proximal.

Rezecția în totalitate a duodenului sau bypass-ul său chirurgical condiționează prezența unui sindrom anemic prin malabsorbția fierului și/sau a folaților și determină malabsorbția calciului cu apariția osteomalaciei.

Rezecția jejunală este în general bine tolerată, datorită conservării capacității digestive și absorbtive a intestinului restant. Rezecția a 60-70% din intestinul subțire, cu conservarea a 30-60 cm din ileon și a valvulei ileo-cecale nu determină manifestări malabsorbtive majore, iar starea nutrițională este satisfăcătoare chiar în condițiile rezecției masive sau totale jejunale, cu condiția conservării ileonului distal și a valvulei ileo-cecale,

Tabelul II

Cauzele sindromului intestinului scurt în pediatrie

Prenatale
– malformații vasculare
– atrezie intestinală
– volvulus intestinal
– defecte ale peretelui abdominal
Postnatale
– enterocolita necrotizantă
– traumatisme abdominale
– boli inflamatorii intestinale
– volvulus intestinal
– boala Hirschprung cu afectarea intestinului subțire
– enterita de iradiere
– tromboze arteriale sau venoase mezenterice (stări de hipercoagulabilitate, embolii)

Tabelul III

Factorii care determină configurația tabloului clinic în sindromul intestinului scurt

Lungimea segmentului rezecat
Topografia segmentului rezecat
Rezecția valvulei ileo-cecale
Rezecția de colon sau anastomozele inadecvate
Starea anatomică a intestinului restant
Starea celorlalte organe digestive (ficat, pancreas)
Gradul de adaptare a intestinului rezidual
Popularea bacteriană a intestinului subțire restant

ileonul preluând o mare parte a funcției absorbtive. Rezecția intestinului subțire proximal, care este sediul sintezei și eliberării unor hormoni gastroduodenali (secretină, gastrină, polipeptid inhibitor gastric, motilină, CCK) determină totuși o perturbare a sincronismului dintre prezența chimului alimentar și cea a secrețiilor bilio-pancreatice, contribuind la realizarea maldigestiei (1,3,8).

În contrast, rezecția ileală este grevată de o mai mare morbiditate, având în vedere rolul ileonului distal în reglarea golirii gastrice, a timpului de tranzit intestinal, absorbției de vitamină B_{12}, și în menținerea circulației entero-hepatice a acizilor biliari. Pe lângă malabsorbția vitaminei B_{12}, în funcție de lungimea segmentului ileal rezecat, se individualizează trei sindroame distincte de disfuncție ileală: diareea colanogenă, diareea steatogenă și hiperoxaluria. Ileonul mai este sediul de producere a hormonilor intestinali cu efect inhibitor asupra secreției gastrice, a golirii gastrice și a tranzitului intestinal (enteroglucagon, neurotensină, peptidul YY). Din acest motiv în rezecțiile ileale se produce hipersecreția gastrică acidă și are loc accelerarea tranzitului intestinal (10).

Malabsorbția vitaminei B_{12} se produce prin excluderea prin rezecție a ileonului terminal, sediul receptorilor specifici pentru absorbția vitaminei B_{12} și determină instalarea anemiei macrocitare cu măduvă megaloblastică, a neuropatiei periferice și, în stadiile mai avansate, a degenerescenței subacute a măduvei spinării. Rezecțiile ileale sub 50 cm nu afectează absorbția complexului factor intrinsec-B_{12}; malabsorbția vitaminei B_{12} apare la rezecții ileale > 60-100 cm (8,9).

Celelalte *sindroame de disfuncție ileală* sunt consecința modificărilor metabolismului acizilor biliari, survenite prin perturbarea circulației entero-hepatice a acestor compuși, prin excluderea sediului receptorilor specifici pentru absorbția lor. Modificările cantitative constau în malabsorbția acizilor biliari, evidențiată prin creșterea marcată a excreției lor fecale, corelată cu gradul rezecției ileale. Malabsorbția acizilor biliari este însoțită de malabsorbția celorlalte substanțe, cu structură sterolică: colesterol, vitamina D, ceea ce a sugerat denumirea de „enteropatie cu pierdere de steroizi" (Stanley și Nemchausky, 1967).

Compensarea pierderilor fecale de acizi biliari se realizează parțial prin creșterea ratei sintezei hepatice, prin ridicarea mecanismului de feedback inhibitor, dar posibilitatea compensării și menținerea homeostaziei lor este dependentă de lungimea segmentului rezecat. Astfel, rezecția ileală determină apariția unor sindroame distincte (11).

Diareea colanogenă (diareea colereică sau diareea produsă de acizii biliari) desemnează prezența unui sindrom diareic, determinat de malabsorbția acizilor biliari. Sindromul apare în rezecții ileale mai mici de 100 cm măsurați proximal față de valvula ileo-cecală, operații de bypass ileal pentru obezitate sau hipercolesterolemii sau hemicolectomie dreaptă cu rezecție ileală pentru neoplasm cecal.

Din punct de vedere fiziopatologic, se produce o întrerupere parțială a circulației entero-hepatice a acizilor biliari (fig.1). Elementul inițiator este malabsorbția acizilor biliari, cu creșterea deversării acestora în colon și augmentarea excreției fecale.

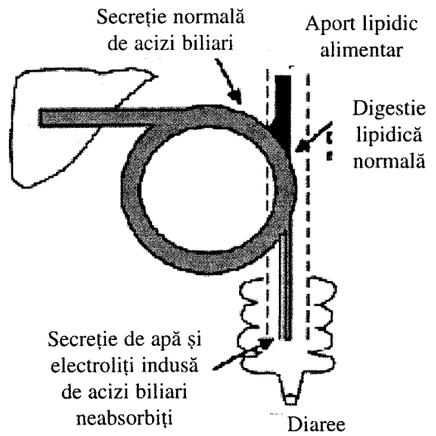


Fig. 1. Mecanismul patogenetic al diareei colanogene (11).

Mărimea compensării hepatice a sintezei este eficientă pentru a menține *pool*-ul acizilor biliari, astfel încât concentrația de acizi biliari în lumenul intestinului subțire proximal se menține deasupra concentrației micelare fiziologice, formarea micelară nu este semnificativ perturbată și steatoreea este absentă sau moderată. Elementul clinic major este diareea apoasă, care răspunde la tratamentul cu colestiramină.

Sindromul diareei apoase apare din cauza efectului secretagog exercitat asupra mucoasei intestinale de acizii biliari, dihidroxilați, formați sub acțiunea deconjugantă și dehidroxilantă a florei bacteriene colice (1,11).

Diareea steatogenă (diaree produsă de acizi grași sau diaree steatoreică) desemnează asocierea diareei cu o pierdere fecală semnificativă de grăsimi, care nu răspunde la tratamentul cu colestiramină, dar este influențată favorabil prin restricțiile alimentare de lipide. Diareea steatogenă se produce în condițiile unei rezecții ileale de peste 100 cm.

Rezecția ileală extinsă determină o întrerupere decompensată a circulației entero-hepatice a acizilor biliari, cu scăderea concentrației lor în lumenul intestinal, afectând formarea micelară și determinând apariția steatoreei (fig. 2).

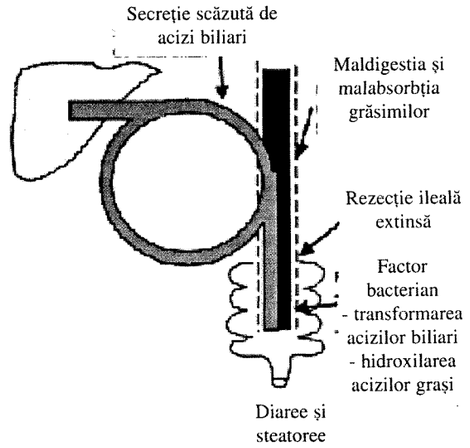


Fig. 2. Mecanismul patogenetic al diareei steatogene (11).

La originea diareei se află concentrația crescută de acizi grași cu lanț lung neabsorbiți, care ajung la nivelul colonului. Sub acțiunea bacteriană *(Pseudomonas, Clostridium, Strept. faecalis)* se produce hidroxilarea lor. Acizii grași hidroxilați au efect secretagog prin creșterea permeabilității mucoasei colice, creșterea activității adenilciclazei-AMPc și stimularea secreției anionice active.

Uneori apare diareea mixtă colanogenă și steatogenă, prin însumarea mecanismelor patogenetice menționate (1,11).

Rezecția valvulei ileo-cecale este un element agravant, prin accelerarea tranzitului intestinal și favorizarea populării bacteriene a intestinului subțire prin desființarea acestei „frontiere bacteriologice". Proliferarea bacteriană în intestinul subțire va determina: deconjugarea sărurilor biliare, reducerea absorbției lipidelor și a vitaminelor liposolubile, creșterea concentrației colonice a acizilor biliari și metabolizarea vitaminei B_{12}. Pacienții cu valvă ileo-cecală intactă tolerează mai bine un intestin rezidual cu dimensiuni mai mici (12).

Rezecția de colon sau anastomozele inadecvate

Hemicolectomia dreaptă asociată rezecției intestinale sau anastomozele intestinului restant cu colonul transvers accentuează sindromul diareic și pierderile hidroelectrolitice, iar anastomozele joase cu colonul descendent sau sigma determină dezechilibre hidroelectrolitice majore.

Colonul conservat acționează ca un „economizator caloric". Hidrații de carbon neabsorbiți în intestinul subțire trec în colon, unde sunt supuși procesului de fermentație bacteriană, rezultând acizi grași cu lanț scurt (acetat, propionat, butirat) care sunt absorbiți eficient, reprezentând o sursă importantă de energie (la subiecții sănătoși fermentația hidraților de carbon în colon contribuie la 5-10% dintre necesitățile energetice zilnice). Mai mult, producția și absorbția acizilor grași cu lanț scurt în colon stimulează absorbția sodiului și apei și reduce volumul fecal (13,14).

Starea anatomică a intestinului restant are o importanță maximă pentru posibilitățile de compensare, în principal în boala Crohn, situație în care alterările inflamatorii potențează disfuncția creată prin rezecții (1,3).

Popularea bacteriană a intestinului subțire restant reprezintă un factor patogenetic care se asociază excluderii de suprafață intestinală, fiind determinată de rezecția valvulei ileo-cecale sau prezența anselor oarbe prin scurtcircuitări spontane (fistule) sau tehnici chirurgicale incorecte (1,12).

Mecanisme adaptative ale intestinului restant

Mecanismele adaptative au o componentă morfologică și una funcțională. Studiile morfometrice, radiologice și chirurgicale au evidențiat creșterea calibrului și lungimii intestinului restant, vilozitățile cresc în înălțime și prezintă o hiperplazie epitelială, asociată cu un *turnover* epitelial crescut. Din punct de vedere funcțional, după rezecțiile proximale, se produce o creștere a procesului absorbtiv la nivelul intestinului restant, care are ca substrat mai curând creșterea numărului de celule absorbtive decât creșterea capacității absorbtive a enterocitelor. În schimb, mucoasa segmentelor excluse suferă un proces de atrofie (15).

În rezecțiile intestinale proximale, la nivelul mucoasei hiperplazice a intestinului rezidual se pot constata modificări enzimatice și metabolice. Se remarcă creșterea activității ATP-azei Na^+/K^+ dependente, a peptidazelor, a enterokinazei și a enzimelor implicate în sinteza ADN-ului și pirimidinelor, în timp ce activitatea dizaharidazelor și a enzimelor de reesterificare a trigliceridelor este deficitară. După rezecțiile intestinale s-a observat o creștere gradată a absorbției lipidelor, glucozei și azotului, în timp ce absorbția lactozei este deficitară. Există și o adaptare funcțională a

colonului, mai puțin cercetată experimental, manifestată prin creșterea absorbției glucozei și aminoacizilor (16).

Adaptarea complexă morfofuncțională intestinală se realizează în timp (6-12 luni) și se produce sub acțiunea conjugată a mai multor factori: expunerea intestinului restant la acțiunea fizico-chimică a alimentelor ingerate – „conceptul nutriției luminale" (ceea ce pledează pentru reluarea cât mai rapidă a alimentației orale); stimularea secreției bilio-pancreatice; acțiunea trofică a hormonilor intestinali (CCK, secretina, enteroglucagon) sau a altor factori trofici (factorul epidermal de creștere, factorul de eliberare a hormonului de creștere – somatocrinina); efectul poliaminelor (putresceina, spermidina, spermina); intervenția unor factori umorali; creșterea debitului sangvin la nivelul intestinului rezidual. Prezența substanțelor nutritive în lumenul intestinal joacă un rol important în adaptarea intestinală. În absența „nutriției luminale" apare hipoplazia intestinală (observată și în nutriția parenterală totală). Principiile nutritive stimulează secrețiile biliare și exocrine pancreatice, care induc hiperplazia mucoasei. Nutrimentele mai eliberează hormoni și alți factori cu rol trofic asupra intestinului subțire. Administrarea parenterală de secretină și colecistokinină stimulează secrețiile biliare și pancreatice care au un efect trofic. Enteroglucagonul este cel mai puternic inductor al hiperplaziei intestinale. Prostaglandinele, factorul epidermal de creștere și somatocrinina stimulează proliferarea celulelor epiteliale ale intestinului subțire (17,18).

Rolul cheie în procesul de adaptare intestinală îl deține enzima *ornitin decarboxilaza* care este stimulată de factorii luminali (nutrimente, secrețiibiliopancreatice) și de cei hormonali. În urma stimulării ornitin decarboxilazei, se sintetizează poliamine care determină proliferarea și hiperplazia enterocitară (17).

Tablou clinic

Manifestările clinice se sistematizează în trei faze: precoce, intermediară și tardivă.

Faza precoce se caracterizează prin diaree masivă (mai ales în rezecțiile masive de peste 75%), deshidratare și diselectrolitemie (hiponatremie, hipokalemie, hipocalcemie și hipomagnezemie) și aparține în principal serviciilor chirurgicale și de terapie intensivă.

Faza intermediară este dominată de sindromul malabsorbtiv, cu pierdere ponderală și deficit nutrițional global.

Faza tardivă corespunde unui echilibru metabolic relativ (cu stabilizarea greutății corporale, dar la un nivel mai coborât decât cel anterior rezecției), cu persistența în grade variate a diareei și steatoreei, necesitând adesea o intervenție terapeutică corectivă corespunzătoare (9).

Diareea este manifestarea majoră. Ea este masivă (depășește 5l/24 h) în primele zile după rezecție, mai cu seamă dacă rezecția intestinală s-a asociat cu cea a colonului (hemicolectomie dreaptă sau colectomie totală). Diareea rămâne însă simptomul principal în toate fazele evolutive, având o condiționare multiplă (scăderea timpului de tranzit; creșterea osmolarității conținutului intestinal secundară malabsorbției hidraților de carbon; secreție crescută de apă și electroliți prin efectul catartic al acizilor biliari malabsorbiți în rezecțiile ileale; steatoreea și creșterea concentrației acizilor grași cu lanț lung hidroxilați, cu efect secretagog) (19).

Manifestările clinice în faza acută sunt cele corespunzătoare deshidratării și pierderilor hidroelectrolitice: sete, amețeli, slăbiciune, semne de hiperexcitabilitate neuromusculară (prin hipocalcemie și hipomagneziemie).

În faza precoce se poate produce o hipersecreție gastrică acidă la aproximativ 50% dintre subiecții cu rezecție intestinală extinsă, cu echivalent clinic: apariția unor ulcere peptice, dehiscența suturilor, agravarea diareei și a malabsorției lipidice (inactivarea lipazei, precipitarea acizilor biliari, cu perturbarea formării micelare). Mecanismul patogenetic de realizare a hipersecreției gastrice acide este incomplet precizat, fiind implicată fie o hipergastrinemie, prin modificarea catabolismului intestinal al gastrinei, fie pierderea prin rezecție a unui factor intestinal care inhibă efectul gastrinei asupra masei celulare acido-secretante. Fenomenul este tranzitoriu, apare în primele 24 de ore după rezecție și se atenuează treptat (20).

În perioada de stare sunt prezente simptomele subiective și semnele obiective ale unui sindrom panmalabsorbtiv sever, cu pierdere ponderală și deficite nutriționale, care are tendință de agravare pe două căi: prin sumarea factorului patogenetic bacterian sau prin instalarea sindroamelor de disfuncție ileală.

În timp, pot apărea pe plan clinic complicațiile sindromului intestinului scurt, cu simptomatologia aferentă specifică.

Examenul obiectiv evidențiază cicatricele postoperatorii. În faza precoce domină semnele de deshidratare și diselectrolitemie. În primele săptămâni după rezecție, volumul fecal poate depăși 5 l/zi, iar dacă nu se intervine terapeutic prompt apar: hipovolemia, hiponatremia și hipokaliemia. În faza intermediară și tardivă sunt prezente semnele obiective ale sindromului malabsorbtiv: caşexie; pigmentare cutanată; purpură; sindrom hemoragipar (deficit de vitamina K); sindrom anemic (deficit de vitamina B_{12}, acid folic și fier); semne de neuropatie periferică, eventual de mielopatie prin deficit de vitamina B_{12}; tetanie, osteomalacie și osteoporoză (hipoproteinemia, deficit de calciu, magneziu și vitamina D); alte semne ale deficitului vitaminic și al microelementelor (deficiența de zinc condiționează apariția dermatitiei și hipogeuziei) (1,3,21).

Explorări diagnostice

Examenul coprologic și explorarea metabolismului acizilor biliari

Evidențiază prezența diareei apoase în faza precoce, iar apoi, prezența sindromului diareic cu deficit de utilizare digestivă pe toate liniile. Determinarea steatoreei și explorarea metabolismului acizilor biliari își găsesc utilitatea în definirea mecanismului sindromului diareic (tabelul IV) (11).

Explorarea sindromului malabsorbtiv

Perioadei precoce îi corespund hipovolemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipocalcemia, hipomagneziemia.

În timp se instalează hipoproteinemie și hipoalbuminemie. Dezechilibrul electrolitic este prezent și în perioada intermediară și tardivă, interesând și microelementele. Carențele vitaminice sunt globale. Sindromul malabsorbtiv este atestat de perturbarea absorbției D-xilozei, scăderea concentrației colesterolului, a carotenului și protrombinei.

Este prezentă anemia, morfologia eritrocitară fiind dependentă de mecanismul patogenetic: macrocitoză cu măduvă megaloblastică în malabsorbția vitaminei B_{12} și/sau a acidului folic; populație dimorfă, dacă se asociază carența fierului.

Efectuarea testului Schilling în două trepte își dovedește utilitatea pentru evidențierea disfuncției ileale (22).

Examenul radiologic

Examenul baritat descendent are valoare diagnostică și prognostică, permițând cuantificarea cu aproximație a lungimii intestinului restant, precum și aprecierea modificărilor adaptative. Examenul radiologic al scheletului evidențiază osteopatia carențială.

Popularea bacteriană intestinală

Se evidențiază prin testele uzuale invazive (culturile din sucul jejunal reprezintă standardul de aur al diagnosticului) sau, preferabil, prin teste neinvazive (testul expirator cu acizi biliari marcați, testul Schilling cu factor intrinsec, testul respirator cu ^{75}Se HCAT, testul expirator ^{14}C-xiloză și cel cu glucoză) (22).

Explorări destinate identificării complicațiilor

Constau în examen radiologic gastroduodenal sau endoscopie digestivă superioară (ulcere gastroduodenale), ultrasonografie (litiază biliară), ultrasonografie și urografie (litiază urinară oxalică), explorări hepatice, imunologice, determinarea echilibrului acido-bazic.

Forme clinice

În practică se utilizează mai frecvent 3 tipuri de rezecție intestinală, care condiționează și manifestările clinice (3).

Rezecția ileală limitată se practică mai ales pentru boala Crohn și este însoțită deseori de rezecția cecului și de hemicolectomia dreaptă. Tipic, este prezentă diareea fără steatoree, care răspunde la tratamentul cu colestiramină. Sindromul malabsorbtiv nu este așa de sever, în general segmentul de ileon rezecat este < 100 cm. Este necesară evaluarea malabsorbției vitaminei

Tabelul IV

Sindromul diareei colanogene și steatogene (11)

Modificări clinice și biochimice	Diareea colanogenă	Diareea steatogenă
Steatoreea chimică	8-20 g/24 h	>20 g/24 h
Lungimea ileonului rezecat	40-100 cm	> 100 cm
Metabolismul acizilor biliari		
– Malabsorbția acizilor biliari	Prezentă	Prezentă
– Sinteza hepatică	Crescută	Crescută
– *Pool*-ul acizilor biliari	Normal	Scăzut
– Concentrația jejunală a acizilor biliari	Normală sau scăzută	Scăzută
– Concentrația fecală a acizilor biliari în faza apoasă	Crescută	Normală
Biotransformări microbiene		
– Producere de acizi grași hidroxilați	Normală	Crescută
– Producere de acid dezoxicolic	Scăzută	Normală
Secretagogul responsabil	Acizii biliari	Acizii grași

B_{12} prin testul Schilling. Uneori este prezentă steatoreea cu malabsorbția lipidelor, a vitaminelor liposolubile, a calciului și a magneziului.

Rezecția ileală extinsă asociată cu colectomie parțială și cu anastomoză jejunocolică se practică mai frecvent în boala Crohn și pentru infarctul intestinomezenteric. Sindromul malabsorbtiv este mai sever, deoarece pierderea valvulei ileo-cecale va determina popularea bacteriană a intestinului subțire. Absorbția lipidelor este mai compromisă decât absorbția proteinelor și a carbohidraților. Pierderea ileonului determină malabsorbția acizilor biliari, a vitaminei B_{12}, a mineralelor, nutrimentelor, vitaminelor și a apei.

Rezecția ileală extinsă cu colectomie totală este o intervenție necesară în infarctele intestinale masive. Pacienții au doar duoden și un segment scurt de jejun terminat într-o jejunostomă. Reprezintă forma cea mai severă a sindromului de intestin scurt și supraviețuirea este posibilă doar prin nutriție parenterală totală (3).

Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv este facil în fața unui bolnav cu rezecție intestinală și sindrom malabsorbtiv, eventual cu prezența sindroamelor de disfuncție ileală. Trebuie să se precizeze totdeauna starea anatomică a intestinului restant și eventuala asociere a factorului bacterian.

Diagnosticul diferențial nu ridică probleme deosebite, întrucât circumstanțele de instalare ale sindromului malabsorbtiv nu pun alte probleme.

Evoluție și complicații

Sindromul malabsorbtiv apărut prin rezecție intestinală extinsă are tendința de agravare progresivă, dacă nu se iau măsurile terapeutice de corecție a constantelor biologice perturbate, câștigând timpul necesar instalării modificărilor morfofuncționale intestinale adaptative. La pacienții cu malnutriție protein-calorică severă este diminuată secreția de enzime pancreatice. În rezecțiile extinse jejunale este absentă eliberarea de secretină și colecistokinină, deci apare o insuficiență pancreatică funcțională (prin stimulare deficitară), cu agravarea sindromului malabsorbtiv.

Complicațiilor legate de evoluția sindromului de malabsorbție li se adaugă: litiaza biliară, sindroamele de disfuncție ileală (malabsorbția vitaminei B_{12}, diareea colanogenă și steatogenă, hiperoxaluria și litiaza oxalică), complicațiile legate de bypass-ul jejuno-ileal (acidoza lactică, boli produse prin complexe imune) (1).

Litiaza biliară

Prevalența litiazei biliare la bolnavii cu rezecție sau bypass ileal este de 2-3 ori mai mare față de lotul de control. Deși, din punct de vedere teoretic, se așteaptă predominanța litiazei biliare colesterolice, prin modificările calitative și cantitative ale *pool*-ului acizilor biliari, după rezecția ileală se întâlnesc nu doar calculi colesterolici, ci și calculi radioopaci cu conținut înalt de calciu și calculi pigmentari. Nutriția parenterală totală, cu hipomotilitatea veziculei biliare, este un factor important pentru apariția litiazei biliare (23,24).

Hiperoxaluria și litiaza renală oxalică

Prezența hiperoxaluriei este semnalată la 60% dintre cazurile cu sindrom de disfuncție ileală, iar 10-20% dintre ele dezvoltă litiază renală cu oxalat de calciu. Hiperoxaluria se datorește creșterii absorbției oxalatului alimentar, probabil prin creșterea permeabilității mucoasei colonului sub acțiunea acizilor biliari și a acizilor grași hidroxilați. De asemenea, steatoreea, cu creșterea concentrației luminale a acizilor grași, contribuie la creșterea absorbției colonice a oxalaților liberi. Acizii grași complexează calciul și previn formarea oxalatului de calciu insolubil. Factorii locali renali sunt responsabili pentru geneza calculilor de oxalat de calciu: scăderea concentrației factorilor stabilizatori ai calciului (fosfatul și citratul), ca și scăderea debitului urinar la pacienții cu diaree exprimată (11,25).

Complicații legate de intervențiile de bypass

O serie de complicații ale intervențiilor de bypass sunt comune sindromului intestinului scurt (diareea, diselectrolitemia, malabsorbția lipidelor și a vitaminelor liposolubile, osteopatia metabolică, calculii renali, retinopatia, deficitul de acid folic și de vitamina B_{12}, malabsorbția proteică și a carbohidraților și litiaza biliară). Există însă un alt grup de complicații care sunt specifice intervențiilor de bypass intestinal: acidoza lactică și bolile produse prin complexe imune (26).

Acidoza lactică apare la subiecții cu rezecții extinse sau bypass jejuno-ileal, numai în condițiile păstrării colonului. Episoadele de acidoză sunt precipitate de consumul de hidrați de carbon. Hidrații de carbon neabsorbiți sunt degradați de flora bacteriană colonică și se formează acizi grași cu lanț scurt și lactat în exces, care vor scădea pH-ul intraluminal. Aciditatea intraluminală inhibă creșterea speciilor de *Bacteroides* și promovează proliferarea germenilor anaerobi, gram-pozitivi, acidorezistenți (*Lactobacillus, Eubacterium, Bifidobacterium*). Acești germeni sintetizează D-lactat care nu poate fi metabolizat, deoarece omul nu posedă D-lactat dehidrogenază. Excesul de D-lactat provoacă acidoză metabolică și simptome neurologice asemănătoare cu encefalopatia Wernicke (confuzie, tulburări de personalitate și de comportament, ataxie, nistagmus, oftalmoplegie). Explorarea biologică evidențiază o acidoză metabolică cu creșterea concentrației serice de D-lactat (>3 mmoli/l; valoare normală sub 0,5 mmoli/l) (27).

Bolile produse prin complexe imune cuprind poliartrita, ulcerații mucoase, vasculita retiniană, tromboflebita, erupții cutanate, nefrită interstițială focală, anemie hemolitică, afecțiuni hepatice (de la steatoză produsă prin deficit nutrițional, până la ciroză). În mecanismul patogenetic se implică contribuția complexelor imune circulante, care conțin antigene bacteriene derivate din flora bacteriană a intestinului subțire restant sau a anselor oarbe, la subiecți cu structură genetică particulară, purtători ai antigenelor de histocompatibilitate DR_3 sau DR_4 (28).

Prognostic

Prognosticul este determinat de tipul și de extinderea rezecției intestinale, dar și de boala de bază pentru care s-a efectuat rezecția.

Rezecțiile limitate de intestin subțire au un prognostic excelent dacă se tratează deficitele malabsorbtive specifice. Prognosticul este relativ bun la o rezecție de 40% din intestin, dacă se conservă duodenul, porțiunea proximală a jejunului, jumătatea distală a ileonului și valvula ileo-cecală. Rezecția de peste 50% din intestinul subțire determină instalarea unui sindrom malabsorbtiv sever, iar cea de peste 70% este grevată de o foarte înaltă letalitate. De asemenea, rezecția a 2/3 distale ale ileonului și a valvulei ileo-cecale determină diaree și malabsorbție. Pacienții cu jejunostomie înaltă au un sindrom de malabsorbție severă ce pune probleme dificile de tratament (supraviețuire doar prin nutriție parenterală totală) (1,3).

Tratament

Măsuri terapeutice medicale

Evoluția clinică a pacientului cu sindrom de intestin scurt poate fi divizată în trei faze care necesită tipuri diferite de terapie nutrițională.

Prima fază se caracterizează prin diaree severă care se exacerbează la aportul oral. În această etapă este necesară nutriția parenterală totală, care previne deshidratarea și tulburările electrolitice. Aportul oral se limitează la cantități mici, necesare pentru stimularea adaptării intestinale.

Faza a doua corespunde perioadei de adaptare intestinală. Diareea se stabilizează și pacientul se poate alimenta pe cale orală. Problema acestei etape o reprezintă sindromul de malabsorbție cu deficite nutriționale și din acest motiv este necesară terapia de suplimentare cu formule enterale.

În faza a treia se obține adaptarea intestinală completă și pacientul poate menține o stare nutrițională adecvată prin aport oral. În rezecțiile masive intestinale supraviețuirea este posibilă doar prin nutriție parenterală totală (29).

Asigurarea suportului nutrițional este un obiectiv major și se asigură prin alimentația orală, parenterală sau elementală.

Alimentația orală se reia cât mai curând posibil, când debitul fecal scade sub 2 l/24h, având în vedere conceptul „nutriției luminale". În rezecțiile sub un metru sunt suficiente măsurile de cruțare digestivă (mecanică, termică, osmotică, chimică) și aplicarea regulilor de igienă alimentară. Se exclud alimentele netolerate și celulozicele grosolane. Se asigură un aport caloric de 3000 cal/zi, rație proteică de 1-1,5 g/zi, iar aportul lipidic se reduce sub 40 g/zi. Aportul de hidrați de carbon se face sub formă diluată (amidon), evitând di- și monozaharidele care potențează diareea prin încărcare osmotică. Se vor evita preparatele de lactoză, din cauza imaturității funcționale a enterocitelor din intestinul rezidual. Limitarea produselor lactate va reduce sursele de calciu, vitamina D, riboflavină, proteine, care se vor suplimenta din alte surse (1,30).

În rezecțiile extinse cu diaree steatogenă se înlocuiesc trigliceridele cu lanț lung cu trigliceride cu lanț mediu, îmbunătățind valoarea lor biologică prin adaos de acizi grași esențiali (acid linoleic). Pacienții cu sindrom de intestin scurt asociat cu jejuno- sau ileostomie tolerează dietele lipidice mai bine (efectul secretagog al acizilor grași hidroxilați se manifestă la nivelul colonului proximal). La acest grup se va face restricția lipidică doar în măsura în care să se limiteze depleția minerală și de vitamine liposolubile. Trigliceridele cu lanț mediu sunt hidrolizate rapid în intestin, iar acizii grași cu lanț mediu produși sunt hidrosolubili și se absorb ușor, chiar și în lipsa sărurilor biliare. Dezavantajele trigliceridelor cu lanț mediu sunt: gustul neplăcut; diaree la doze de peste 35 g/zi și faptul că nu constituie o sursă de acizi grași esențiali (31).

În bypass-ul sau rezecțiile duodenale se asigură suplimente de fier, acid folic și calciu, iar în rezecțiile intestinale extinse sau subtotale se asigură aport de vitamine și minerale pe cale parenterală sau se poate utiliza colonul, ca o cale

alternativă de administrare de lichide și electroliți (1,29,30).

Dieta elementală se indică în rezecțiile intestinale mai extinse sau ca etapă de tranziție între alimentația parenterală totală și cea orală. Se recurge la administrarea pe sondă nazogastrică, nazointestinală sau prin gastrostomie percutană de oligopeptide, aminoacizi ca sursă de azot, monodizaharide și amidon ca sursă de hidrați de carbon și trigliceride cu lanț mediu ca sursă lipidică, cu asigurarea concomitentă a necesarului electrolitic și vitaminic (Vivonex, Flexicol, Travasorb). Pentru scăderea încărcării osmotice, care accentuează diareea, se utilizează formule alimentare polimerice (Isocal, Ensure). Aceste formule elementare sunt absorbite eficient în cei 100 cm proximali ai jejunului și sunt eficiente în stimularea adaptării intestinului subțire proximal (32).

Alimentația parenterală totală menține pacientul în viață după rezecțiile extinse și realizează o profilaxie a tulburărilor metabolice grave. Tratamentul se conduce prin monitorizarea constantelor biologice și calculul bilanțului pierderi-aport, evaluarea unor parametri antropologici (greutate, panicul adipos), biologici (concentrația serică de albumină, protrombină, proteina transportoare a retinolului) și imunologici. În rezecțiile foarte largi se aplică nutriția parenterală pe termen nedefinit, la domiciliu și în timpul nopții, permițând o reintegrare socioprofesională parțială. Perioada de timp în care este necesară nutriția parenterală totală este variabilă și depinde de factorii care determină severitatea consecințelor metabolice ale rezecției intestinale. Pacienții cu colon și cu un intestin subțire rezidual de 30-50 cm pot să renunțe după un an la nutriția parenterală totală. Pacienții colectomizați necesită o lungime a intestinului subțire de cel puțin 60 cm pentru a putea renunța la nutriția parenterală totală. Acest tip de tratament nu este lipsit de complicații. Acestea pot fi cauzate de inserția cateterului (pneumotorax, hemotorax, tromboze vasculare, infecții de cateter), dar și de insuficienta monitorizare a bilanțului dintre aport și eliminări. Alte complicații țin de nutriția parenterală *per se:* ciroză biliară, steatonecroză hepatică, litiază biliară și osteopatie metabolică (33,34,35).

Controlul sindromului diareic reprezintă un obiectiv esențial, în principal în faza precoce și intermediară. Opiaceele și agenții opioizi sintetici constituie medicația antidiareică cea mai eficientă la pacienții cu sindrom de intestin scurt. Medicația acționează asupra musculaturii netede intestinale și reduce timpul de tranzit, crește capacitatea intestinală, diminuează secreția prin ileostomă, iar prin acțiunea asupra receptorilor opiacei de pe enterocite influențează transportul ionic transmembranar. Se recomandă inițierea terapiei cu loperamid, dar unii pacienți necesită agenți opiacei mai puternici (codeină sau tinctură de opiu). Se folosesc formele lichide ale medicației, iar în cazuri extreme se administrează parenteral. Diareea apoasă la pacienții cu rezecții ileale scurte poate să cedeze la tratamentul cu colestiramină. Diareea mai poate fi controlată cu somatostatina sau cu analogul său sintetic – octreotid (2-3 ori 50 μg/zi administrat subcutanat). Administrarea octreotidului este însoțită de unele reacții adverse: durere la locul administrării, disconfort abdominal, creșterea excreției fecale a lipidelor, litiază biliară, scăderea producției de hormoni peptici gastrointestinali (36,37).

Suprimarea procesului inflamator intestinal se indică în boala Crohn sau tuberculoza intestinală.

Tratamentul disbiozei este indicat în situațiile în care se evidențiază sumarea factorului patogenetic bacterian. Momentul instituirii antibioterapiei poate fi indicat prin efectuarea unor teste neinvazive de monitorizare, iar conduita este cea din sindromul intestinului subțire contaminat.

Suplimentarea profilactică a carențelor de factori esențiali este indicată în rezecțiile extinse, chiar după reluarea alimentației orale, pentru a preveni epuizarea rezervelor organismului și apariția complicațiilor: tetanie, osteoporoză, osteomalacie, deficit vitaminic din grupul B, vitamina K. La pacienții cu sindrom de intestin scurt se observă rareori semne clinice ale deficitului de vitamine hidrosolubile (cu excepția vitaminei B_{12} și a acidului folic). Deficitul de acid folic apare mai frecvent în boala Crohn, deoarece sulfasalazina utilizată în tratament acționează ca un inhibitor competitiv al absorbției de folați. Deficitul de vitamine liposolubile apare mai frecvent (vitaminele A, D, E și K). Se recomandă suplimentarea cu preparate multivitaminice în doze de 2-5 ori necesarul zilnic vitaminic. Rezecțiile ileale de peste 90 cm necesită suplimentare de vitamină B_{12} (100γ lunar sau 1000 γ la 3-4 luni). Suplimentarea vitaminelor A si D se face în funcție de monitorizarea nivelului seric al retinolului, al 25-hidroxivitaminei D, al calcemiei și calciuriei, deoarece supradozajul poate determina fenomene de toxicitate. Întrucât deficitul de vitamina D și steatoreea determină malabsorbția calciului, se recomandă suplimentarea cu 1000-1500 mg calciu/zi. Deficitul de fier apare la 25-50% dintre pacienții cu sindrom de intestin scurt, iar deficitul se corectează parenteral, deoarece administrarea orală a fierului determină tulburări gastrointestinale. În terapia nutrițională complexă se va ține cont și de corecția deficitului de microelemente (zinc, cupru, seleniu, crom, molibden) (38,39).

Suplinirile enzimo-pancreatice cu fermenți liofilizați, cu conținut enzimatic corespunzător, sau preparate enterosolubile contribuie la pozitivarea bilanțului azotat, reducerea steatoreei și refacerea ponderală.

Combaterea hipersecreției gastrice acide se realizează prin antisecretorii uzuale, cu evitarea antiacidelor care induc o componentă de diaree osmotică. Este de dorit să se evite intervențiile chirurgicale (vagotomia, piloroplastia, rezecția) care compromit reacțiile adaptative și potențează malabsorbția (40).

Combaterea sindroamelor de disfuncție ileală

Diareea colanogenă beneficiază de administrarea de chelatori ai sărurilor biliare: colestiramină (8-16 g/zi) sau hidroxid de aluminiu (4x15-30 ml/zi). În diareea steatogenă se reduce aportul lipidic și se înlocuiesc trigliceridele cu lanț lung cu trigliceride cu lanț mediu (11).

Tratamentul complicațiilor

Hiperoxaluria și litiaza urinară oxalică se previn prin reducerea aportului alimentar de oxalat (restricție de ceai, ciocolată, cola, anumite fructe și vegetale), asigurarea unei diureze satisfăcătoare, reducerea ratiei lipidice și administrarea orală de citrat de calciu. Acidoza lactică se tratează prin reducerea aportului oral de hidrați de carbon și administrarea orală de antibiotice cu spectru larg, care deprimă activitatea bacteriană anaerobă din colon. Complicațiile sistemice prin mecanism imun beneficiază de tratament antiinflamator nesteroidic, antibioterapie orală și administrare de dapsonă. Restabilirea continuității intestinale, în cazul bypass-ului, este singurul mijloc de a preveni recidiva manifestărilor (25, 41).

Complicațiile hepatice se tratează prin restabilirea capitalului proteic și reintegrarea în circuit a intestinului subțire exclus, înainte de constituirea cirozei.

Metode noi de tratament sunt încă în curs de experimentare (hormonul de creștere obținut pe cale recombinantă și glutamina) și ar avea rol în accelerarea procesului de adaptare intestinală (42).

Măsuri terapeutice chirurgicale

Se indică în cazuri extreme, care nu se echilibrează sub tratamentul conservativ. Se utilizează tehnici de interpunere de segment intestinal anizoperistaltic, interpoziție de colon izo- sau anizoperistaltic, construcția de valve intestinale sau crearea unei anse recirculante.

Transplantul de intestin subțire sau cel combinat de intestin subțire și ficat au dat, într-un număr limitat de cazuri, rezultate remarcabile (43).

Profilaxie

Cea mai importantă măsură chirurgicală profilactică a sindromului de intestin scurt constă în minimalizarea rezecțiilor intestinale. Cu scopul de a limita rezecțiile extinse, se utilizează proceduri ca stricturoplastia sau plastia seroasă în perforații. În boala Crohn și în enterocolita radică rezecțiile se vor limita la lungimea minimă necesară tratamentului complicațiilor. La pacienții cu risc înalt de boli vasculare mezenterice se va utiliza prompt angiografia, cu intenție atât diagnostică, cât și terapeutică (revascularizarea segmentului obstruat înainte de apariția infarctului intestinal) (3).

Bibliografie

1. Brasistus TA, Sitrin MD. Short Bowel Syndrome. In Yamada T et al. *Textbook of Gastroenterology,* Ed. Lippincott Raven Press, 1996; 2nd edition, cap. 113, CD.

2. Cosnes J, Gendre JP, Le Quintrec Y. Le syndrome de l'intestin dépassé, Gastroenterol Clin Biol, 1988; 12, 339-346.

3. Westergaard H. Short Bowel Syndrome. In *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management,* Sleisenger MH, Fordtran JS, Feldman M, Scharschmidt BF (eds), 6th edition, 1999, cap 91, CD.

4. Lennard-Jones JE. Indications and need for long term parenteral nutrition: Implications for intestinal transplantation. Transplant. Proc. 1990; 22: 2427-2428.

5. Greenberger NJ. The management of patients with short bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1978, 70, 528-540.

6. Weser E. The management of patients after small bowel resection. Gastroenterology, 1976; 71, 146-147.

7. Zeigler MM. Short bowel syndrome in infancy: etiology and management. Clin Perinatol, 1986; 13, 163-164.

8. Weser E, Fletcher J, Urban E. Short bowel syndrome. Gastroentrology 1979; 77, 572-573.

9. Dowling RH. The short bowel syndrome. Endoscopy Review, 1988; 1, 47-48.

10. Welch McL, Cunningham KM, Read NW. Regulation of gastric emptying by ileal nutrients in humans. Gastroenterology, 1988, 94, 401-403.

11. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in the pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I inspres cholestyramin or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. Gastroenterology 1972; 62: 918-934.

12. Briet F, Flourie B, Achour L et al. Bacterial adaptation in patients with short bowel and colon in continuity. Gastroenterology 1995; 109, 1446-1448.

13. Royall D, Wolever TMS, Jeejeebhoy KN. Evidence for colonic conservation of malabsorbed carbohydrate in short bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1992; 87-88.

14. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Colon as a digestive organ in patients with short bowel, Lancet 1994; 343-345.

15. Weser E. Intestinal adaptation after small bowel resection, Viewpoints, Dig Dis, 1978; 10-12.

16. Urban E. Further insights into mucosal adaptation. Gastroenterology 1988; 95, 248-250.

17. Lentze MJ. Intestinal adaptation in short bowel syndrome, Eur J Pediatr. 1989; 148, 294-299.

18. Luk GD, Yang P. Polyamines in intestinal and pancreatic adaptation, Gut 1987; 28, 95-99.

19. McJunkin B, Fromm H, Sarva RP et al. Factors in the mechanism of diarrhea in bile acid malabsorption: fecal pH – a key determinant. Gastroenterology 1981; 80, 1454-1456.

20. Williams NS, Evans P, King RF. Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome, Gut, 1985; 26-27.

21. Andersson H, Bosaeus I, Brummer RJ et al. Nutritional and metabolic consequences of extensive bowel resection, Dig Dis, 1986; 4, 193-197.

22. Grigorescu M. Sindromul de malabsorbție. În *Tratat de Gastroenterologie Clinică,* vol. I, sub red. Grigorescu M, Pascu O, Ed. Tehnică, București, 1996; 503-512.

23. Farkkila MA. Biliary cholesterol and lithogenicity of bile in patients after ileal resection. Surgery, 1988, 104, 18-23.

24. Pitt HA, Lewinski MA, Muller EL et al. Ileal resection-induced gallstones: altered bilirubin or cholesterol metabolism ? Surgery, 1984; 96, 154-155.

25. Stauffer JQ, Humphreys MH, Weir GJ. Acquired hypereoxaluria with regional enteritis after ileal resection. Role of dietary oxalate. Annals of Internal Medicine, 1973; 79, 383-391.

26. Hocking MP, Duerson MC, O'Leary P et al. Jejunoileal bypass for morbid obesity. N. Engl. J Med 1983; 308, 995-1000.

27. Hudson M, Pocknee R, Mowat AG. D-Lactic acidosis in short bowel syndrome – an examination of possible mechanisms, QJMed, 1990, 74:157-161.

28. Dicken CH. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome: bowel bypass syndrome without bowel bypass. Mayo Clin Proc 1984; 59, 43-50.

29. Thompson JS. Management of the short bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23: 403-405.

30. Messing B, Pigot F, Rongier M et al. Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. Gastroenterology 1991; 100:1502-1504.

31. Ovesen L, Chu R, Howard L. The influence of dietary fat on jejunostomy output in patients with severe short bowel syndrome, Am J Clin Nutr, 1983; 38: 270-275.

32. Levy E, Frileux P, Sandrucci S et al. Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome, Br J Surg, 1988, 75: 549-555.

33. Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL et al. Gallbladder disease in patients on long term parenteral nutrition, Gastroenterology 1983; 84:148-152.

34. Rombeau JL, Rolandelle RH. Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. Surg Clin North Am, 1987; 67: 551-555.

35. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C et al. Total parental nutrition needs in different types of short bowel syndrome. Dig Dis Sci 1986; 31, 718-723.

36. Sandhu BK, Tripp JH, Candy CA et al. Loperamide: studies on its mechanism of action, Gut 1981; 22, 658-663.

37. Rosen GH. Somatostatin and its analogs in the short bowel syndrome Nutrition in Clinical Practice 1992; 7, 81-85.

38. Hessov I, Mosekilde L, Melsen F et al. Osteopenia with normal vitamin D metabolites after small-bowel resection for Crohn's disease, Scand J Gastroenterol, 1984; 19: 691-692.

39. Engels LG, Van den Hamer CJ, Van Tongeren JH. Iron, zinc and copper balance in short bowel patients on oral nutrition. Am J Clin Nutr, 1984, 40-41.

40. Nightingale JM, Waler ER, Farthing MJ et al. Effect of Omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome, Aliment Pharmacol Ther, 1991; 5: 405-407.

41. Mayne AJ, Handy DJ, Preece MA et al. Dietary management of D-lactic acidosis in short bowel syndrome, Arch Dis Child 1990; 65: 229-232.

42. Byrne TA, Persinger RL, Young LS et al. A new treatment for patients with short-bowel syndrome-growth hormone, glutamine, and a modified diet. Ann Surg 1995; 222: 243-247.

43. Todo S, Reyes J, FuruKawa H et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. Ann Surg 1995; 222: 270-274.